

Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und  
Onkologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH

Standort Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. Uwe Wagner

Arbeitsgruppe: Prof. Dr. med. Ute-Susann Albert

---

***Inaugural-Dissertation***  
***zur Erlangung des Doktorgrades***  
***der gesamten Humanmedizin***

***Thema:***

***Diagnostische Wertigkeit von Untersuchungen zur***  
***Diagnostik des sekundären Armlymphödems bei***  
***Patientinnen mit Brustkrebs unter besonderer***  
***Berücksichtigung der ultrasonographischen***  
***Hautsichtendickemessung***  
***Ergebnisse einer Multicenterstudie***

---

Dem Fachbereich Humanmedizin der

Philipps Universität Marburg

vorgelegt von

Johanna Sabogal (geb. Brand)

aus Hannover

Marburg 2011

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin  
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg am:

27. September 2012

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund

Referent: Prof. Dr. Ute-Susann Albert

Korreferent: PD Dr. M. Kalinowski

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>7</b>
1.1. Sekundäres Armlymphödem bei Mammakarzinom	7
1.2. Problematik der Lymphödemdiagnostik	12
1.3. Ultraschographische Hautschichtendickemessung zur Diagnostik des Armlymphödems	14
1.4. Fragestellung der vorliegenden Arbeit	15
<b>2. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>17</b>
2.1. Vorarbeiten: Systematische Literaturrecherche und Bewertung zur Entwicklung von Indextest und Studienprotokoll	17
2.2. Ethik	18
2.3. Studiendesign	18
2.3.1. Studienablauf und Datenmanagement.....	18
2.3.2. Einschlusskriterien .....	20
2.3.3. Ausschlusskriterien .....	20
2.3.4. Studienparameter .....	20
2.3.5. Ultraschalluntersuchung.....	22
2.4. Datenanalyse	23
2.5. Schätzung der Fallzahl und Power, Ergebnisse der Interimsanalyse	26

<b>3. ERGEBNISSE.....</b>	<b>27</b>
3.1. Studienpopulation	27
3.2. Patientinnencharakteristika	27
3.2.1. Überblick .....	27
3.2.2. Die Ergebnisse im Einzelnen .....	28
3.3. Ergebnisse der primären und sekundären Fragestellungen	30
3.3.1. Überblick .....	30
3.3.2. Lymphödemstatus.....	33
3.3.3. Primäre Fragestellung: .....	33
3.3.4. Sekundäre Fragestellungen.....	35
<b>4. DISKUSSION.....</b>	<b>43</b>
4.1. Limitationen der Studie	43
4.1.1. Abweichungen vom Studienprotokoll.....	43
4.1.2. Studienpopulation.....	43
4.1.3. Diagnose Armlymphödem.....	44
4.1.4. Fehlerquellen in der Datenerfassung.....	45
4.2. Diskussion der Ergebnisse	46
4.2.1. Primäre Fragestellung .....	46
4.4.1. Sekundäre Fragestellungen.....	50
<b>5. SCHLUSSFOLGERUNG.....</b>	<b>57</b>

<b>6. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>59</b>
<b>7. LITERATUR.....</b>	<b>61</b>
<b>8. ANHANG.....</b>	<b>69</b>
8.1. Pfeildiagramm zum Studienablauf und Datenmanagement	69
8.2. Schriftliche Einverständniserklärung	70
8.3. Dokumentationsbögen	73
8.4. EORTC-QLQ-C30+BR23 Fragebogen	77
8.5. Abbildungen der Ultraschalluntersuchung	80
8.6. Tabelle zur Literaturübersicht der Ultraschallmessung	81
8.7. Bewertung der Studien nach QUADAS	85
8.8. Tabelle zur Literaturübersicht der Umfangmessung	86
8.9. Abbildungen der Ultraschallbildern	88
8.10. ROC-Kurven	89
8.10.1. BMI .....	89
8.10.2. Subcutisdifferenz.....	90
8.10.3. Cutisdifferenz .....	91
8.10.4. Umfangsdifferenz Unterarm .....	92
8.10.5. Umfangsdifferenz Oberarm .....	93
8.10.6. Mittelwert Subcutis ipsilateral .....	94

8.10.7. Mittelwert Subcutis kontralateral.....	95
8.10.8. Arm-Score.....	96
8.10.9. Brust-Score .....	96
8.11. Lebenslauf	98
8.12. Ehrenwörtliche Erklärung	100
8.13. Verzeichnis der akademischen Lehrer	101
8.14. Danksagung	102

## **1. Einleitung**

### **1.1. Sekundäres Armlymphödem bei Mammakarzinom**

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen und ist in Deutschland für 29% aller malignen Neubildungen verantwortlich.<sup>70</sup> Im Jahr 2006 erkrankten in Deutschland 57.970 Frauen an Brustkrebs und 17.286 verstarben.<sup>70</sup> Das Statistische Bundesamt teilte mit, dass 2009 17.066 Frauen am Mammakarzinom verstarben.<sup>80</sup> Die relative 5-Jahresüberlebensrate wird in 2005/2006 mit 83 -87% angegeben.<sup>70</sup>

Die Inzidenz des Mammakarzinoms ist seit 1980 kontinuierlich gestiegen, wohingegen die Mortalität seit Mitte der 1990er Jahre leicht gesunken ist.<sup>70</sup> In 2000-2002 lag die relative 10-Jahresüberlebensrate in Deutschland bei 69% und hat sich somit, verglichen zu 1990-1992, um 4% verbessert, daher ist mit einer steigenden Zahl von Brustkrebsüberlebenden zu rechnen.<sup>19</sup> Bei längerem Überleben und steigender Anzahl der Brustkrebspatientinnen spielt die Lebensqualität eine immer bedeutendere Rolle, welche entscheidend durch Langzeitfolgeschäden beeinflusst wird.<sup>2,26</sup> Zu den häufigsten Komplikationen des Mammakarzinoms gehören das Rezidiv und das sekundäre Lymphödem.<sup>49,60</sup>

Die Leitlinie „Behandlung des Lymphödems“ der „Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen, medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), die bei dieser Studie als Grundlage dienten, definieren das Lymphödem folgendermaßen: „Das Lymphödem ist ein chronisches, zur Progression neigendes Krankheitsbild. Es beruht auf einer mechanischen Insuffizienz des Lymphgefäßsystems: Die Transportkapazität der Lymphgefäße ist zu niedrig, um die anfallenden lymphpflichtigen Lasten aufzunehmen. Infolgedessen sammelt sich eiweißreiche Flüssigkeit im Interstitium an, die die für das Lymphödem typischen fibrosklerotischen Umbauprozesse initiiert.“<sup>89</sup> Die komplexen pathophysiologischen Mechanismen, die die Schwellung hervorrufen sind jedoch noch nicht im Detail geklärt.<sup>14,54,78,85</sup>

Man unterscheidet primäre und sekundäre Lymphödeme: Das primäre Lymphödem entsteht aufgrund einer angeborenen Aplasie oder Hypoplasie der Lymphgefäße.<sup>89</sup> Das sekundäre Lymphödem hingegen entsteht zum Beispiel als Folge von operativen Eingriffen, nach Bestrahlung, Entzündungen, posttraumatisch, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, malignen Prozesse oder Filariosen.<sup>76,89</sup> Die häufigste Ursache des

sekundären Lymphödems weltweit ist die Filariose, die vorrangig in Entwicklungsländern auftritt und in Deutschland eher eine untergeordnete Rolle spielt.<sup>53</sup> In den Industrieländern ist das sekundäre Lymphödem hingegen überwiegend durch operative Eingriffe bedingt, bei denen Lymphgefäße geschädigt oder Lymphknoten entfernt werden.<sup>87</sup> Das sekundäre Lymphödem ist eine der häufigsten Komplikationen nach Operationen und Bestrahlung im Rahmen maligner Erkrankungen und spielt vor allem in der Behandlung von Brustkrebspatientinnen eine große Rolle.

54,59

Das sekundäre Armlymphödem ist eine der gefürchtetsten Langzeitkomplikationen nach Brustkrebstherapie und führt zur Verminderung der Lebensqualität sowohl im körperlichen, seelischen als auch im sozialen Lebensbereich:<sup>26,53,76</sup>

Zur typischen physischen Symptomatik gehören: Körperliches Unwohlsein, Schmerz, Schwellung, Schweregefühl, Sensibilitätsstörungen und Parästhesien, Mobilitäts- und Funktionseinschränkungen im Schulter-, Arm- und Handbereich.<sup>2,26,35,49,61,76,85</sup> Diese behindern den Patienten bei alltäglichen Tätigkeiten und erlangen somit durch die Gefährdung der beruflichen Tätigkeit und des gesellschaftlichen Lebens sozialmedizinische Bedeutung.<sup>2,26,49,56,61,76,85</sup>

Die kosmetische Entstellung und andere psychische Belastungen wie Ängste, Depressionen und emotionaler Stress beeinträchtigen das tägliche Leben und somit die Lebensqualität.<sup>26,35,49,61,76,85</sup> Außerdem ist die ständige Erinnerung an die lebensbedrohliche Krebserkrankung und die Assoziation des Lymphödems mit einem Rezidiv eine psychische Belastung.<sup>61,85</sup> Des Weiteren können Cellulitis und Lymphangitis als Komplikationen durch ein erhöhtes Infektions- und Entzündungsrisiko auftreten<sup>54,61</sup> und es wird auch von sekundären malignen Neubildungen wie dem Lymphangiosarkom (Stewart-Treves Syndrom) berichtet.<sup>48,78</sup>

Die Angaben in der Literatur zur Prävalenz und Inzidenz variieren stark.<sup>61</sup> Die Prävalenz des sekundären Lymphödems wird in den meisten Studien zwischen 6 und 82% Neuerkrankungen angegeben.<sup>26,49,82</sup> Die Inzidenz des Lymphödems wird von Petrek et al. mit 26-30% angegeben und nach axillärer Dissektion (Level I und II) tritt das Armlymphödem mit einer Inzidenz von bis zu 30% auf.<sup>4,60,62</sup> In Deutschland erkranken schätzungsweise 58.000 Frauen jährlich an Brustkrebs,<sup>70</sup> demnach kann bei etwa



11000 Patientinnen im weiteren Verlauf mit der Entstehung eines sekundären Lymphödems gerechnet werden. Die Inzidenz des Lymphödems nimmt nach Beginn der Brustkrebstherapie mit der Zeit zu,<sup>26,62,71</sup> denn das Armlymphödem entwickelt sich häufig verzögert und kann bis zu 10 Jahren nach dem operativen Eingriff auftreten.<sup>20,26</sup> Rockson et al. stellten fest, dass 75% der Armödeme innerhalb von 2 Jahren nach Therapiebeginn und 90% innerhalb von 3 Jahren auftreten.<sup>71</sup> Bei Hayes et al. und Clark et al. treten 70-80% der Lymphödeme innerhalb der ersten 12 Monate auf.<sup>21,33</sup> Demnach sind die Inzidenzangaben der Literatur abhängig von der jeweils angewendeten Zeitspanne für das Follow-up und von der Dauer zwischen Therapie und Studienbeginn.<sup>60,88</sup>

Das Lymphödem entsteht in erster Linie als Folge der Therapie des Mammakarzinoms: Die Durchführung der Axilladisektion<sup>22,41,44,53</sup> korreliert stark mit der Entwicklung eines Lymphödems, dabei steigt das Risiko mit Zunahme der Anzahl entfernter Lymphknoten.<sup>4,34,41,53</sup> Des Weiteren wird diskutiert, welchen Einfluss die angewendete Operationstechnik auf das Auftreten des Lymphödems hat: einige Autoren postulieren, dass das Ausmaß des operativen Eingriffs ein Risikofaktor ist.<sup>21,35</sup> Beispielsweise wird die Inzidenz nach brusterhaltender Therapie mit 6,7%<sup>75</sup> bzw. mit 11,3%<sup>34</sup> angegeben. Nach radikaler Mastektomie steigt die Inzidenz auf 22,3%<sup>75</sup> bzw. 14,9%<sup>34</sup>. Andere Autoren wiederum konnten diese Hypothese nicht bestätigen.<sup>49,62</sup> Auch die Bestrahlungstherapie axillarer Lymphabflussgebiete gilt als Prädiktor für das Auftreten des Lymphödems.<sup>34,35,41,44,53,62</sup>

Im Rahmen der wissenschaftlichen Forschung wurden eine große Anzahl weiterer ätiologischer Faktoren identifiziert, die mit dem Lymphödem assoziiert sind:

- Alter der Patienten<sup>8,41</sup>
- Veranlagung<sup>84</sup>
- ein erhöhter Body Maß Index<sup>8,16,21,53,62</sup>
- Körpergewichtszunahme nach Therapiebeginn<sup>62</sup>
- Arminfektion oder -verletzungen nach Therapiebeginn<sup>21,53,62</sup>

Zur Basisdiagnostik des Gliedmaßenlymphödems gehören die Anamnese und die klinische Untersuchung. Dabei sollten sowohl von der Patientin selbst berichtete Informationen als auch vom Arzt erhobene Befunde in das Gesamtbild eingehen.

Die AWMF Leitlinien<sup>13,89</sup> und der regionale Konsensus<sup>2,76</sup> empfehlen besonders folgende Angaben zu erheben:

<b>Anamnese:</b>	<b>Klinische Untersuchung:</b>
Zeitlicher Verlauf der Ödementstehung	Funktionsprüfung: Schürzen- und Nackengriff
Chirurgische Eingriffe	Umfangsmessung
Maligne Erkrankungen	Lokalisation
Abgelaufene entzündliche Prozesse	Ein- oder Beidseitigkeit
Traumatisierung; Weichteilverletzung	Stemmer'sches Zeichen
Erkrankungen der Venen und Arterien	Ektatische Hautlymphgefäße
Händigkeit	Lymphzysten
Erysipelhäufigkeit	Papillomatose
Lymphokutane Fistel	Gewebeinduration
Schmerz	Hautfaltenbildung
Schwere- oder Spannungsgefühl	Hautverfärbungen
Funktionszustand	Ödemausdehnung
Begleiterkrankungen	Arterieller und venöser Gefäßstatus
Medikamenteneinnahme	Orthopädische und neurologische Untersuchungen
Psychosoziale Situation	Dermatologischer Befund
Familiäre Belastung	Herz-Kreislauf-Befund
Bisherige Lymphödemtherapie	
Teilnahme am gesellschaftlichen Leben/Arbeitsleben	

**Tabelle 1:** Basisdiagnostik Anamnese und klinische Untersuchung

Apparative Diagnostik kommt im Rahmen der Untersuchung des Lymphödems relativ selten zum Einsatz.<sup>56</sup> Es stehen hierfür unterschiedliche Messtechniken zur Verfügung, wobei bisher nur wenige wissenschaftliche Daten existieren, wie und mit welcher Methoden eine bestmögliche Diagnostik für das Lympharmödem durchgeführt werden kann. Das Armvolumen kann zum Beispiel mittels Wasserverdrängung, Umfangmessung oder Perometer bestimmt werden. Die Volumenmessung mittels Wasserverdrängung (Plethysmography) wird in der Literatur häufig als Goldstandard angegeben.<sup>9,20,50,79</sup> Die Umfangmessung ist die traditionell verwendete Methode und wird am häufigsten in der Literatur ver-

wendet.<sup>9,30,61,62,68,79</sup> Sie wird sowohl zur Bestimmung der Umfangdifferenz zwischen beiden Armen als auch zur Volumenberechnung genutzt. Zur Diagnostik anhand bildlicher Darstellung des Lymphödems kommen Szintigraphie, Ultraschall, Computertomographie und Magnetresonanztomographie zum Einsatz.<sup>13,89</sup> Weitere aktuelle apparative Messtechniken sind die Untersuchung mittels bioelektrischer Impedanz<sup>55,66</sup> oder Tonometrie.<sup>55</sup> Das Lymphödem wird den AWMF Leitlinien entsprechend anhand der Anamnese und der klinischen Untersuchung in folgende 3 Stadien eingeteilt:<sup>89</sup>

<b>Stadium I</b>	Eine weiche, dellenhinterlassende Schwellung, die sich bei Ruhe oder bei entsprechender Lagerung wieder zurückbilden kann.
<b>Stadium II</b>	Veränderung des Bindegewebes im Sinne einer lymphostatischen Fibrosklerose. Die Gliedmaßen sind dekonturiert, das Gewebe ist palpatorisch konsistenzvermehrte (schwer eindrückbare Verhärtung der Haut und des Subkutangewebes), die spontan irreversibel sind.
<b>Stadium III</b>	Unbehandelt Fortschreiten der bindegewebigen Proliferation, Sklerosierung der Haut und säulenförmige Entstellung der Gliedmaßen (Elefantiasis), mit zum Teil monströsen Umfangzunahmen und häufigen Komplikationen (Erysipel, Mykosen, Lymphfisteln, Lymphzysten, Hyperkeratosen).

**Tabelle 2:** Lymphödemstadien nach AWMF Leitlinien

Das sekundäre Lymphödem ist eine chronische, progressive Erkrankung.<sup>13,89</sup> Das Therapieziel ist daher, den Zustand der Patientin zu erhalten bzw. zu verbessern, das heißt es wird angestrebt, Sekundärkomplikationen zu vermeiden und das Lymphödem in ein weniger gravierendes Stadium zu überführen.<sup>76</sup> Die unterschiedlichen Therapieformen basieren auf den gleichen Prinzipien: Verbesserung des Lymphabflusses, Begünstigung der Ausbildung von kollateralen Lymphgefäßen, Erweichung fibrosklerotischer Gewebsveränderungen, Reduktion der Bindegewebsvermehrung und

Aufhebung oder Verbesserung der Funktionsdefizite der Gliedmaßen, um die Wirksamkeit der Muskel- und Gelenkpumpe zu erhöhen.<sup>13,89</sup>

Die Basistherapie ist die komplexe physikalische Entstauungstherapie (KPE), eine Kombination aus manueller Lymphdrainage und Kompressionsbehandlung durch Bandagierung und Kompressionsstrumpf, entstauende Bewegungsübungen sowie Hautpflege.<sup>13,89,35</sup> Weitere verfügbare Therapieformen sind: erweiterte Physiotherapie, chirurgische Eingriffe wie mikrochirurgische Rekonstruktion, resektive Verfahren und Liposuktion, Medikamente wie Benzopyrone, Diuretika und Antibiotika, Thermotherapie, Apparative Druckwellenmassage und tägliche Bewegung.<sup>13</sup> Da die chirurgischen Eingriffe bisher keine überzeugenden Resultate zeigen<sup>87</sup> und nur bei therapieresistenten Patientinnen eingesetzt werden<sup>27</sup> ist die Therapie des Lymphödems primär konservativ.<sup>15</sup> Die jeweilige Therapie schlägt umso besser an, je früher begonnen wird. Im Stadium III, besteht ein irreversibles Lymphödem.<sup>20, 61,82</sup>

Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie, ohne eine anschließende komplette Axilladisektion, kann als Verfahren der primären Prävention für das sekundäre Armlymphödem bei nodal-negativen Frauen mit Brustkrebs angesehen werden, da die Armmorbidität signifikant gesenkt wird.<sup>26,35,60,75,76</sup> Des Weiteren findet man in der Literatur Empfehlungen zur Risikoreduktion, wie Hautpflege<sup>76</sup>, Vermeidung von Verletzungen und Armkonstriktionen<sup>26,61,76</sup> sowie Infektionsprävention<sup>26,61,76</sup> und tägliche Bewegung.<sup>26,61</sup>

## **1.2. Problematik der Lymphödemdiagnostik**

Das Lymphödem ist eine der häufigsten, problematischsten und schwerwiegendsten Komplikationen nach Brustkrebstherapie.<sup>60,61</sup> Die Inzidenz scheint zu sinken durch Früherkennung weniger fortgeschrittener Karzinome, sowie durch die Einführung effektiverer Therapien mit weniger radikalen Therapieansätzen, wie z.B die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie und präzisere, weniger intensive Radiatio.<sup>3,26,27,53,60</sup> Dennoch steigt die Prävalenz des Armlymphödems durch steigende Inzidenz des Mammakarzinoms einerseits und sinkende Mortalität und steigende Überlebenszeit der Patientinnen mit Brustkrebs andererseits.<sup>69,70,71</sup> Damit bleibt das sekundäre Armlymphödem weiterhin von großer medizinischer Bedeutung.<sup>26,76,85</sup> Trotzdem wird dieser Erkrankung wenig Aufmerksamkeit

geboten und zum Teil trivialisiert, da es sich um eine nicht letale Erkrankung handelt.<sup>9,60,61</sup>

Die Problematik des Armlymphödems besteht zunächst darin, dass bisher keine valide und akkurate Messmethode als Goldstandard in der Diagnostik anerkannt ist. Es stehen nur wenige wissenschaftliche Daten darüber zur Verfügung, wie und mit welchen Untersuchungen eine bestmögliche Diagnostik für das Armlymphödem durchgeführt werden kann: es existieren relativ wenig veröffentlichte Studien und diese weisen meist methodische Defizite auf oder sind schlecht beschrieben.<sup>4,11</sup> Zudem sind die vorhandenen Studien nicht ohne Weiteres vergleichbar, was vor allem auf dem fehlenden Goldstandard zurückzuführen ist.<sup>40,62,76</sup> Die angewendeten Untersuchungsmethoden variieren stark und sind nicht standardisiert.<sup>11,26,30,32,47,61,62,79</sup> Beispielsweise variieren die verwendeten Messorte. (siehe Anhang 8.8. für Vergleich der Literatur zur Umfangmessung)

Als Konsequenz existiert keine global anerkannte Definition welche Umfang- bzw. Volumendifferenz ein Armlymphödem ausmacht.<sup>47,61,62,79</sup> Die Grenzwerte für Umfang- oder Volumendifferenz variieren in der Literatur stark: Für die Differenz bei Umfangmessung wird am häufigsten 2 oder 2,5cm als Grenze verwendet<sup>9,62,67</sup> und in einigen Studien eine Volumendifferenz von >10% oder 200ml.<sup>9,67,82</sup> Da keine Grenzwerte zur Einteilung vorliegen, ist auch die Stadieneinteilung ungenau und basiert zum großen Teil auf subjektiver Einschätzung des behandelnden Arztes.

Die nicht zufrieden stellende Lage der Lymphödemdiagnostik hat zur Folge, dass die Inzidenz- und Prävalenzangaben zum sekundären Armlymphödem nicht präzise sind und dass die Effizienz der verfügbaren Therapien nur erschwert ermittelt werden kann.<sup>26,45</sup>

Wenige der oben angegebenen Risikofaktoren wurden bisher systematisch evaluiert und ihr Einfluss auf die Entwicklung eines Lymphödems bleibt weiterhin unklar.<sup>21,26,45,48,61</sup> Auch die Identifizierung von Risikogruppen ist bisher nicht eindeutig möglich, wodurch die Prävention und Früherkennung für das sekundäre Lympharmödem stark erschwert wird. Die Effizienz der bisher implementierten präventiven Verhaltensregeln ist fraglich.<sup>26,45</sup>

### **1.3.     Ultrasonographische Hautschichtendickemessung zur Diagnostik des Armlymphödems**

Der Ultraschall wurde bereits erfolgreich in klinischen Studien zur Untersuchung der Haut eingesetzt: Im Bereich der Dermatologie haben neben anderen Autoren<sup>23,31,65,74,81</sup> beispielsweise Alexander und Miller 1979 ultrasonographisch erfolgreich die Dicke der Cutis und Subcutis bestimmt<sup>7</sup> und Fornage et al. Hautveränderungen bei Sklerodermie beobachtet.<sup>28</sup> Die wissenschaftlichen Studien zum sekundären Armlymphödem, bei denen der Ultraschall zum Einsatz kam, sind überschaubar: Unter anderen haben Mellor et al eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Schwellung durch das Ödem und der Subcutisdicke bzw. der Cutisdicke festgestellt<sup>52</sup> und Van der Veen et al konnten diese Ergebnisse bestätigen.<sup>86</sup> Filippetti et al haben anhand der Ultraschallergebnisse eine erste aber nicht standardisierte Stadieneinteilung versucht<sup>27</sup> und Williams et al haben mittels ultrasonographischer Untersuchung die Wirksamkeit der manuellen Lymphdrainage überprüft.<sup>92</sup>

Die Autoren, die bereits den Ultraschall in ihren Studien eingesetzt haben, beschreiben diesen als eine kostengünstige und patientenfreundliche Untersuchung, die nicht invasiv, nebenwirkungsarm, einfach anwendbar und ubiquitär verfügbar ist.<sup>7,12,24,52</sup> Die ultrasonographische Messmethode wird als eine präzise, valide, reproduzierbare und klinisch wertvolle Untersuchung mit einer hohen Intra- und Interobserver Reliabilität eingeschätzt.<sup>7,12,74,81</sup>

Eine valide Messtechnik mit der Möglichkeit zur Bilddokumentation ist von Vorteil, da man eine bildliche Darstellung sowohl für die Beobachtung der Entwicklung des Lymphödems als auch für eine sichtbare Ursachendokumentation der subjektiven Beschwerden des Patienten nutzen kann.

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse, der Anwendungsvorteile und der Tatsache, dass der hochfrequente Ultraschall bereits in der Senologie und der Tumornachsorge für Patienten mit Brustkrebs etabliert ist, haben wir uns entschieden, den Ultraschall als mögliches additiv-diagnostisches Verfahren zu untersuchen.

#### **1.4. Fragestellung der vorliegenden Arbeit**

Die aktuelle Lage zur Diagnostik des sekundären Armlymphödems bei Brustkrebs verdeutlicht, dass ein besonderer Forschungsbedarf besteht, eine Standardisierung der Messung zu erreichen.<sup>11,26</sup> Das Hauptziel der vorliegenden Studie ist zu prüfen, ob die Diagnostik des sekundären Armlymphödems bei Patientinnen mit Mammakarzinom durch die ultrasonographische Hautschichtendickemessung verbessert werden kann. Darüber hinaus soll untersucht werden, welchen Stellenwert neben Umfangsmessung und Ultraschalluntersuchung, die von der Patientin selbstberichtete Arm- bzw. Brustsymptomatik durch eine standardisierte Fragebogenerhebung einnimmt, und ob diagnostisch relevante Faktoren identifiziert werden können, die im Rahmen von Empfehlungen für die Nachsorge von Patientinnen von Bedeutung sind.

Zur Untersuchung des Stellenwertes der einzelnen diagnostischen Verfahren zur Lymphödemdiagnostik wurden die folgenden Aspekte untersucht:

Umfangsmessung, ultrasonographische Hautschichtendickemessung, selbstberichtete Arm- und Brustsymptomatik der Patientin mittels standardisierten Fragebogens. Als möglicher Einflussfaktor wurde der BMI untersucht. Darüber hinaus erfolgten Beschreibungen der anamnestischen und klinischen Parameter und ihre Relevanz zur Lymphödemdiagnostik.

Folgende Fragestellungen wurden formuliert:

Primäre Fragestellung:

Besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Armlymphödem und der Differenz der Mittelwerte der Unterhautdickemessung (ipsilateral minus kontralateral)?

Sekundäre Fragestellungen:

1. Besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der ultrasonographisch ermittelten Unterhautdickedifferenz und der klinischen Stadieneinteilung?

2. Besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Armlymphödem und der Differenz der Mittelwerte der Umfangsmessung (ipsilateral minus kontralateral)?
3. Besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der ultrasonographischen Subcutisdifferenz und der Differenz der Umfangsmessung bei Patientinnen mit Armlymphödem?
4. Besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Armlymphödem und der standardisiert erhobenen selbstberichteten Armsymptomatik der Patientinnen?
5. Besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Armlymphödem und dem Body Mass Index (BMI)?
6. Lassen sich zusätzliche Faktoren aus der Anamnese und der klinisch-ärztlichen Untersuchung beschreiben, die bei Patientinnen mit sekundärem Armlymphödem auftraten?
7. Welche Konsequenzen ergeben sich aus den Studienergebnissen für die praktische Anwendung in der Nachsorge von Patientinnen mit Brustkrebs?



## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Vorarbeiten: Systematische Literaturrecherche und Bewertung zur Entwicklung von Indextest und Studienprotokoll**

Zur Ermittlung des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstands wurde eine systematische Literaturrecherche bei Pubmed durchgeführt, in die Publikationen bis Januar 2006 einbezogen wurden. Folgende MeSH Suchbegriffe wurden verwendet:

- Lymphedema AND breast cancer AND diagnosis AND reliability (6 Studien)
- Skin AND ultrasound AND lymphedema (27 Studien)
- Validation AND ultrasound AND skin AND thickness (12 Studien)
- Sensitivity AND lymphedema AND breast neoplasms (17 Studien)

Nach systematischer Sichtung der Abstracts konnten zehn Originalarbeiten identifiziert werden, die sich mit „ultrasonographische Hautschichtendickemessung“ beschäftigten und somit für die Studie relevant waren. Die Studien wurden von zwei unabhängige Untersuchern nach der Klassifizierung nach Oxford bezüglich ihre methodische Qualität und auf ihre Evidenzstärke bewertet.<sup>63,64</sup> Drei Studien wurden anhand der Quality of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS) qualitativ bewertet.<sup>90,91</sup>

Gemäß den Oxfordkriterien wurden sechs Studien mit einer Evidenzstärke von 5 und vier Studien mit einer Evidenzstärke von 4 klassifiziert (siehe Anhang 8.6. für Vergleich der Literatur zur Ultraschallmessung). Als vorrangige Mängel fielen vor allem die fehlende Standardisierung der Ultraschallmessung, die unzureichende Beschreibung des Messortes, die unzureichende Erklärung der Methode, keine oder stark variierende Anwendung von Referenztests, kleine Fallzahlen, keine eindeutig definierte Kontrollgruppe und fehlende Angaben zu Messergebnissen auf.

Von den drei Studien mit Gütebewertung nach QUADAS erreichte die Studie von Mellor et al sieben, von van der Veen sechs und von Doldi et al drei von 14 Kriterien (siehe Anhang 8.7.). Dazu gehörten auch Fragen, welche die Berichterstattung und die Vermeidung von systematischen

Fehlern betrafen. Die methodische Qualität der Studien wurde als insgesamt schlecht gewertet.

Basierend auf den gesichteten Studienergebnissen wurde eine standardisierte Erhebungsvorschrift erstellt, die nach Testung auf Anwendbarkeit und Praxistauglichkeit als Indextest für die Studie herangezogen wird. Primäre und sekundäre Forschungsfragen, zu prüfende Hypothesen sowie das statistisch-biometrische Auswertungskonzept mit Fallzahlplanung wurden in einem Studienprotokoll festgelegt.<sup>18</sup>

## **2.2. Ethik**

Die explorative, prospektiv-konsequente Multicenterstudie wurde durch die Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung der Philipps-Universität Marburg, die Landesärztekammer Schleswig-Holstein sowie durch den Deutschen Rentenversicherungsbund und die Arbeitsgemeinschaft zur Krebsbekämpfung in Nordrhein-Westfalen (ARGE) genehmigt. Die Verwendung und Auswertung des Lebensqualitätsfragebogens QLQ-C30 und des Moduls für Brustkrebs BR23 erfolgt mit Einverständnis der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study Group on Quality of Life.

## **2.3. Studiendesign**

Die Studie wurde als explorative, prospektiv-konsequente Fall-Kontroll-Multicenterstudie zur Wertigkeit diagnostischer Verfahren zum Arm-lymphödem bei Patientinnen mit unilateralem Brustkrebs an zwei deutschen Rehabilitationskliniken BELLEVUE, Bad Soden-Salmünster und NORDFRIESLAND, St. Peter-Ording, in zwei Bundesländern geplant. Die Auswahl der Studienstandorte erfolgte nicht zufällig. Die Studie wurde im Zeitraum 02.05.2006 bis 17.01.2007 gemäß Studienprotokoll durchgeführt und beinhaltete eine Interimsanalyse.

### **2.3.1. Studienablauf und Datenmanagement**

Die Studienphase für die Patientin war beschränkt auf die Dauer des Aufenthalts für die Anschlussheilbehandlung bzw. Krebsrehabilitation nach Mammakarzinom. Der Studienablauf und das Datenmanagement sind gemäß den Qualitätsanforderungen nach Irwig et al. im Pfeildiagramm veranschaulicht (siehe Anhang 8.1.).<sup>36</sup>

Bei Ankunft in einer der beiden Rehabilitationskliniken wurden die Patientinnen über die Studie informiert. Darüber hinaus erhielten sie im ärztlichen Aufnahmegespräch weitere Informationen. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde allen geeigneten Patientinnen die Teilnahme angeboten. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war ein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme und zum Datenschutz (siehe Anhang 8.2.). Anschließend wurde die Patientin in eine Codierungsliste zur Anonymisierung eingetragen. Die Teilnahme an der Studie bestand auf freiwilliger Basis und konnte zu jeder Zeit ohne Nennung von Gründen abgebrochen werden, ohne dass der Teilnehmerin dadurch Nachteile bezüglich der weiteren Behandlung und Durchführung der Rehabilitation entstanden. Für die Patientinnen entstanden durch die Teilnahme weder Risiken noch ein unmittelbarer Nutzen. Der zusätzliche Zeitaufwand für die Untersuchung und das Ausfüllen des Fragebogens betrug jeweils 15 Minuten.

Sämtliche Daten wurden zu Beginn und Ende des Rehabilitationsaufenthaltes erhoben. Alle Ergebnisse der Messungen wurden handschriftlich in einem Bogen festgehalten. (siehe Anhang 8.3.) Des Weiteren wurden die Ultraschallbilder zunächst auf dem PC und später als Hardcopy digital gespeichert. Anschließend wurden die Bilder gedruckt und an den Untersuchungsbögen befestigt. Die Sicherung der Daten wurde als Nachweis der Datenerhebung und zur späteren Qualitätsprüfung durchgeführt. Alle Untersuchungsbögen und gespeicherte Daten wurden zur weiteren Auswertung an die Philipps-Universität Marburg geschickt, wo die Daten aus den beiden Rehabilitationskliniken in eine SPSS Datenbank übertragen und zusammengefügt wurden. In der Frauenklinik werden alle Dokumente gemäß den gesetzlichen Sicherheits- und Aufbewahrungsvorschriften gelagert und nach 10 Jahren vernichtet.

Während der Datenaufnahme wurde ein Monitoring an beiden Rehabilitationskliniken durchgeführt.<sup>90,91</sup> Hierbei wurden fehlende Daten oder unleserliche Einträge wenn möglich ergänzt, bzw. geklärt und der korrekte Ablauf der Studie überprüft. Weiterhin fehlende, nicht mehr zu erhebende Daten gingen als „nicht ausgefüllt“ in die spätere Analyse ein.

### **2.3.2. Einschlusskriterien**

Zugang zur Studie hatten alle Patientinnen, die an einem der zwei Standorte für stationäre Anschlussheilbehandlung oder Krebsrehabilitation nach unilateralem Mammakarzinom im angegebenen Studienzeitraum aufgenommen wurden und die eine Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie unterschrieben hatten.

### **2.3.3. Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden Patientinnen, die unter 18 Jahre alt waren oder die an einem bilateralen Mammakarzinom erkrankt waren. Des Weiteren wurden keine Patientinnen mit Hauterkrankungen oder Hautveränderungen im Bereich der Unterarme wie Narben, Entzündungen, Infektionen, Mycosis fungoides, Melanom, Basaliom, squamöses Zellkarzinom, Kaposi-Sarkom, Zyste, Hämangiom, aktinische Keratose, seborrhoische Keratose, Psoriasis, Sklerodermie, lymphomatoide Papulosis, Miscellaneous, Bowen Krankheit in die Studie aufgenommen, da diese laut Fornage et al. Veränderungen in der ultrasonographischen Darstellung der Haut hervorrufen.<sup>28</sup> Eine lokale Behandlung mit Cortison der Unterarme war ebenfalls ein Ausschlusskriterium, weil dies eine Verdünnung der Cutis zur Folge haben kann. Patientinnen mit schwerwiegenden Psychosen und/oder Demenzerkrankungen wurden ausgeschlossen, da diese Erkrankungen die Fähigkeit zum Ausfüllen des Fragebogens beeinflussen können.

### **2.3.4. Studienparameter**

Die Studienphase für die Patientin war beschränkt auf die Dauer des Aufenthalts für die Anschlussheilbehandlung bzw. Krebsrehabilitation nach Mammakarzinom. Die Eingangsuntersuchung fand bei Aufnahme in eine der beiden Rehabilitationskliniken statt und vier bis sechs Wochen später folgte die Abschlussuntersuchung. Bei Aufnahme wurde eine Anamnese und die klinisch-ärztliche Untersuchung gemäß der regionalen Empfehlung zur Lymphödemediagnostik durchgeführt.<sup>2,13,89</sup> Alle klinisch-anamnestischen Parameter wurden auf Formblättern dokumentiert (Siehe Anhang 8.3.).

In der Anamnese wurden folgende Daten festgehalten:

<b>Allgemeines</b>	<b>Tumorcharakteristika</b>
Name des Untersuchers	Seite des Karzinoms
Patientinnen ID-Nr.	Datum der Erstdiagnose
Untersuchungszeitpunkt	TNM Stadium
Alter	Lokalisation der Metastasierung
Größe	Zeitpunkt der Metastasierung
Gewicht	
Händigkeit	
<b>Komplikationen</b>	<b>Therapie</b>
Erysipel mit Lokalisation	Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
	Axilladisektion
Lymphokutanen Fisteln mit Lokalisation	Brustoperationsverfahren
	Chemotherapie
	Hormontherapie
	Antikörpertherapie
	Bisphosphonattherapie
	Radiation

**Tabelle 3:** Daten zur Anamneseerhebung

Im Rahmen der klinisch-ärztlichen Untersuchung wurden folgende Parameter untersucht:

<b>Allgemeines</b>	<b>Symptomatik</b>	<b>Lymphödembewertung</b>
Name des Untersuchers	Spannungsgefühl	Stadium (I-III oder 0)
Patientinnen ID-Nr.	Schweregefühl	Zeitpunkt des Auftretens
Untersuchungszeitpunkt	Schmerzintensität	Lokalisation
	<b>Messung</b>	<b>Einschränkungsbewertung</b>
	Umfangmessungen beider Arme	gesellschaftliches Leben Arbeitsleben
	<b>Funktionsprüfung</b>	
	Schürzengrifftestung Nackengrifftestung	

**Tabelle 4:** Daten der klinischen Untersuchung

Die Schmerzintensität wurde mit der visuellen Analogskala (VAS 1-10, 1 keine Schmerzen bis 10 stärkste Schmerzen) bestimmt. Die Umfangmessungen des Armes wurden nach den regionalen Konsensus Empfehlungen von Albert et al. 2005 beidseits 7cm proximal und distal des Olecranons durchgeführt und es wurden pro Seite jeweils 2 Messungen vorgenommen.<sup>2</sup>

Jeder Patientin wurde sowohl bei der Eingangs- als auch bei der Abschlussuntersuchung der EORTC-QLQ-C30+BR23 Lebensqualitätsfragebogen ausgehändigt (siehe Anhang 8.4.). Es handelt sich hierbei um ein validiertes Messinstrument zu Ermittlung der Lebensqualität von Krebspatienten<sup>1,25</sup>. Der vollständige Fragebogen wurde von den Patientinnen allein ohne ärztliche Hilfe ausgefüllt.<sup>76</sup>

Die ärztlich-klinischen Untersuchung umfasste die Stadieneinteilung zum sekundären Armlymphödem nach AWMF Leitlinien<sup>13,89</sup> und die Beurteilung der Teilhabe der Patientin am gesellschaftlichen Leben und am Arbeitsleben. Bei der Abschlussuntersuchung wurden während des Aufenthalts durchgeführten Rehabilitationsmaßnahmen dokumentiert. Hierzu zählten: manuelle Lymphdrainage, Bandagierung, Strumpfversorgung, physiotherapeutische Einzel- und Gruppenbehandlung oder Sonstiges.

### **2.3.5. Ultraschalluntersuchung**

Die Ultraschalluntersuchungen fanden innerhalb von 2 Tagen nach der Eingangsuntersuchung und bis zu 2 Tagen vor der Abschlussuntersuchung statt. Die Untersuchungen wurden unabhängig, personell, örtlich und zeitlich getrennt von den klinischen Untersuchungen durchgeführt.

An beiden Standorten wurde die Ultraschalluntersuchung mit dem Ultraschallgerät Siemens Sonoline G60 S, mit einem Linearschallkopf, Nennfrequenz von 10MHz und einer Geräteeinstellung für superfizielle Organe durchgeführt. Das High-Endgerät verfügte über eine einstellbare Penetrationstiefe bis zu 4cm. Der Schallkopf ist 5cm lang und besitzt keine Stand-off-pads. Während der Studie wurde täglich eine Überprüfung der Set-up Einstellungen wie Monitorhelligkeit im Kontrast, Out-put Power, Tiefenausgleich, Fokuseinstellung und Funktionalität der Dokumentations-einheit durchgeführt.

Gegenstand der standardisierten Unterarmsonographie war die volare Seite des Unterarms. Diese Lokalisation wurde von einigen Autoren empfohlen, da z.B. tageszeitliche Veränderungen an dieser Stelle nur gering sind und der volare Unter-arm kaum der Sonne ausgesetzt ist.<sup>23,31,74,86</sup> Eine Untersuchungs-liege wurde als Unterlage verwendet. Zum Zeitpunkt der Messung befanden sich die Unterarme in entspannter Supination und die Ellbogen waren 90 Grad flektiert.

Zur Identifizierung der Messpunkte suchte der Untersucher zunächst den Ansatzpunkt der Bizepssehne als Orientierung auf. Der Ultraschallkopf wurde distal des Ansatzpunktes längs angesetzt, das andere Ende des Ultraschallkopfes wurde markiert und als Messpunkt für die Ultraschallmessung verwendet. Diese Markierung befand sich etwa 5cm distal der Ellbogenbeugefalte. Es wurde bewusst auf ein Messband als Hilfsmittel verzichtet, um den Untersuchungsablauf praxistauglich zu gestalten. Die Messung wurde pro Seite zweimal durchgeführt und anschließend auf der Gegenseite wiederholt. Es wurde sowohl die Dicke der Cutis als auch der Subcutis bestimmt, sodass pro Arm vier Messungen durchgeführt wurden. Beim Schallen war zu beachten, dass der Ultraschallkopf im orthogonalen Winkel und mit dem geringstmöglichen Druck aufgesetzt wurde.<sup>28,31</sup> Der Kompressionsdruck war nur so stark, dass Gefäßstrukturen in rundem Querschnitt und die Cutis und Subcutis plan ohne Veberationsphänomen dargestellt werden konnten. Der kontralaterale Arm diente bei der Untersuchung als Kontrolle.<sup>52</sup> Eine Zuteilung von Patientinnen zu Test- und Vergleichsgruppen war nicht notwendig und fand demnach nicht statt.

Vorausgesetzt wurde, dass alle involvierten Untersucher im Besitz einer DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) Mammasonographiequalifikation oder einer entsprechenden Qualifikation waren, da die Ultraschalluntersuchung im Nahbereich Erfahrung erfordert. (Für exemplarische Ultraschallbilder und Bilder des Untersuchungsablaufs siehe Anhang 8.5. und 8.9.)

## **2.4. Datenanalyse**

Mit der statistischen Beratung und Weiterverarbeitung der SPSS Datenbank war das Institut für Biometrie und Epidemiologie (IMBE) in Marburg beauftragt. Für die vorgelegte Auswertung zur diagnostischen Wertigkeit

unterschiedlicher Maßnahmen wurden die Ergebnisse der Eingangsuntersuchung verwendet.

In die Datenanalyse ging die Umfangsmessung als Referenztest, die ultrasonographische Hautschichtendicke als primärer Indextest ein. Die an beiden Armen bei Patientinnen mit unilateralem Mammakarzinom erhobenen Messparameter wurden zur Vergleichsanalyse herangezogen. Die Messparameter des kontralateralen Armes dienten der internen Kontrolle. Als sekundärer Indextests wurden die standardisiert erhobene selbstberichtete Arm- und Brustsymptomatik der Patientin und der BMI untersucht.

Als primärer Endpunkt wurden die Daten zu den Untersuchungen zur Unterhaut-dicke analysiert. Im Fokus stand die Frage, ob eine stadienbezogene Trennung zur Diagnose des Armlymphödems anhand der ultrasonographisch ermittelten Subcutisdicke möglich ist. Hierzu wurde pro Seite ein arithmetischer Mittelwert aus den zwei Ultraschallmessungen der Subcutis berechnet. Die Differenz aus dem Mittelwert der Unterhaut ipsilateral und dem Mittelwert der Unterhaut kontralateral ging in die Analyse ein. Im Punkt-Plot Diagramm wurde die Differenz zwischen den beiden Mittelwerten sowohl für Patientinnen ohne Lymphödem als auch für die jeweiligen Lymphödemstadien I-III dargestellt. Im Histogramm wurde die Verteilung der Differenz der Subcutismessungen in Abhängigkeit von der Lymphödem-erkrankung verdeutlicht.

Der Mann-Whitney U-Test wurde zur Erhebung des statistischen Zusammenhangs zwischen sekundärem Lymphödem und Hautschichtendickemessung in der anschließenden Bewertung herangezogen. Da eine Korrelation nicht gesichert werden konnte, wurde darauf verzichtet, einzelne Stadien im Vergleich hierarchisch zum Signifikanzniveau von 5% nachzutesten.

Zur diagnostischen Wertigkeit der einzelnen Verfahren wurden Sensitivität und Spezifität berechnet. Receiver Operation Characteristics (ROC) Kurven wurden erstellt, um die diagnostische Güte der ultrasonographische ermittelten Subcutisdifferenz, der Umfangsdifferenz, der Brust- und Armsymptom-Scorewerte und des BMI zu beurteilen. Die Fläche unter der ROC-Kurve wurde mit Angabe des 95% Konfidenzintervalls geschätzt und gegebenenfalls ein Schwellenwert bestimmt.



Für die Oberarme als auch für Unterarme wurde die Umfangsdifferenz aus dem Ergebnis der Umfangmessung der ipsilateralen Seite (in cm) und dem der kontralateralen berechnet (ipsi- minus kontralateral). Diese wurden in Gruppen zusammengefasst ( $\leq 1\text{cm}$ ,  $>1-\leq 2\text{cm}$ ,  $>2\text{cm}$ ).

Die Fragebögen zur Lebensqualität wurden mittels des EORTC Scoring-Manuals für Brustsymptome und Armsymptome getrennt ausgewertet. Hierfür gingen je drei Fragen des Moduls BR23 in die Auswertung zur Berechnung der Arm- bzw. Brustsymptom-Scorewerte ein.

#### **Armsymptom-Score:**

44. Hatten Sie Schmerzen in Arm oder Schulter? (im Bereich der betroffenen Seite)

45. War Ihr Arm oder Ihre Hand geschwollen? (im Bereich der betroffenen Seite)

46. War das Heben oder das Seitwärtsbewegen des Armes der betroffenen Seite erschwert?

#### **Brustsymptom-Score:**

47. Hatten Sie im Bereich der betroffenen Brust Schmerzen?

48. War der Bereich Ihrer betroffenen Brust angeschwollen?

49. War der Bereich Ihrer betroffenen Brust überempfindlich?

Die berechneten Arm- bzw. Brustsymptom-Scorewerte wurden linear transformiert und konnten Werte zwischen 0 und 100 einnehmen. Der Wert 0 repräsentiert als negativer Endpunkt eine schlechte Funktion oder ausgeprägte Symptome, ein Wert bis 100 den positiven Endpunkt (sehr gute Funktion, keine Symptome). Der Cut-off point (Trennwert) wurde bereits durch andere Studien mit einem Scorewert von festgelegt 50.<sup>4,5</sup>

Aus den Angaben zu Größe (l in Meter) und Gewicht (m in Kilogramm) wurde der Body Maß Index (BMI) berechnet. Folgende Formel wurde verwendet:  $\text{BMI} = m / l^2$

Die Beschreibung von weiteren Faktoren aus Anamnese und klinischer Untersuchung, erfolgte deskriptiv, und ging als überwiegend hypothesengenerierende Auswertung ein. Es wurden Zusammenhänge zwischen einzelnen Faktoren anhand des Korrelationskoeffizienten (r) nach

Pearson, von Mittelwerten, Standardabweichungen, Spannweiten, absoluter und relativer Häufigkeit beschrieben. Des Weiteren wurden die Faktoren mit Hilfe von elementaren Methoden wie Streudiagrammen und Regressionsgeraden graphisch exploriert.

## 2.5. Schätzung der Fallzahl und Power, Ergebnisse der Interimsanalyse

Die Fallzahl wurde aufgrund der zu untersuchenden Faktoren mit  $n = 300$  Patientinnen kalkuliert.

Anzahl der Faktoren	Methode	Zielkriterium
5	Anamnese	Händigkeit, Beschwerden, sekundäre Komplikationen, Größe, Gewicht
3	Klinische Untersuchung	Armumfänge, Funktion
2	Ultraschall	Unterhaut-/ Hautdicke
2	Patienten-Fragebogen EORTC-QLQ-C30+BR23	Brust- und Armbeschwerden

**Tabelle 5:** Faktoren, Anzahl, Methoden und Zielkriterien

Eine Schätzung der Power war vor der Studie, aufgrund von fehlenden Ergebnissen aus vorhergehenden Studien, nicht möglich (siehe hierzu Vorarbeiten und 8.6 und 8.8 in Anlage).

Die Interimsanalyse konnte zeit- und protokollgerecht durchgeführt werden und basierte auf  $n = 74$  Patientinnen, die an den beiden Standorten an der Studie teilnahmen. 16 Patientinnen wiesen ein Armlymphödem Stadium I auf, eine Patientin ein Armlymphödem Stadium II. Für die ultrasonographische Hautschichtendickemessung lag der p-Wert des U-Tests bei  $p=0,876$ . Die Werte der Differenz der Subcutisschichtdicke (ipsus minus kontralateral) zeigten eine hohe Variabilität. Die Ergebnisse wurden publiziert.<sup>6</sup>

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Studienpopulation

Im Studienzeitraum wurden n = 280 der geplanten 300 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. In die finale Datenanalyse wurden 274 Patientinnen aufgenommen, da sechs Patientinnen aus der Studie ausgeschlossen wurden. Eine Patientin war bereits bei Aufnahme in die Studie an einem bilateralen Mammakarzinom erkrankt. Fünf Patientinnen wurden aus der Datenanalyse ausgeschlossen, weil weder die Ultraschallmessungen noch die Umfangmessungen dokumentiert wurden. Für die Datenanalyse der explorativen Multicenterstudie wurden die Dokumentationsbögen der Eingangsuntersuchung von 274 Patientinnen (n=274) ausgewertet. Davon stammten 160 aus St. Peter Ording und 114 aus dem Bellevue in Bad Soden-Salmünster.

#### 3.2. Patientinnencharakteristika

##### 3.2.1. Überblick

Eine Zusammenfassung der Patientinnencharakteristika ist den Tabellen 6 und 7 zu entnehmen.

Beschreibung	Anzahl (n)	Prozent (%)	Spannweite	Standard-Abweichung	Arithmetisches Mittel
<b>Alter (Jahre)</b>			20-78	10,4	53,3
≤40	28	10,2			
41-50	86	31,4			
51-60	89	32,5			
>60	69	25,2			
<b>BMI</b>			17,41 -47,99	5,3	26,61
≥30	57	20,8			
25-<30	82	29,9			
<25	134	48,9			
<b>Zeitspanne von Diagnose bis Aufnahme in die Studie (in Monaten)</b>			0,46 -184,11	21,29	16,39
<b>Händigkeit</b>					
Rechts	255	93,1			
Links	16	5,8			
<b>Mammakarzinom</b>					
Rechts	154	56,2			
Links	120	43,8			

**Tabelle 6:** Patientinnencharakteristika (n=274)

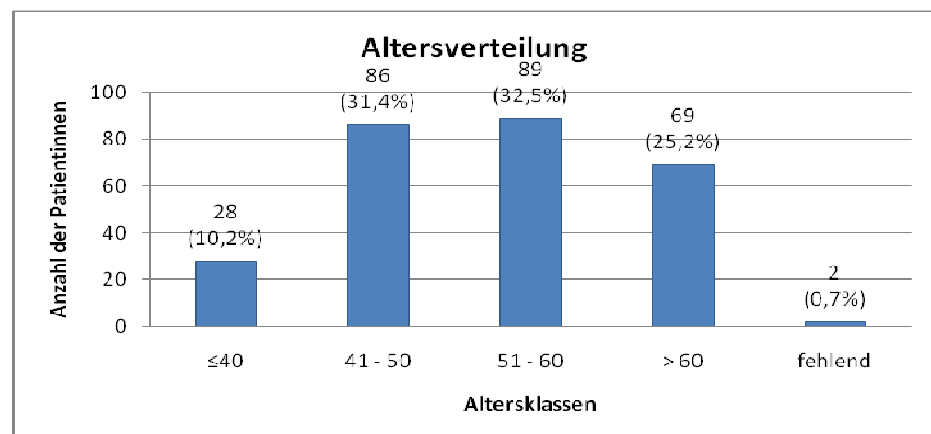
In Tabelle 7 sind die tumorspezifischen Patientinnencharakteristika dargestellt.

Beschreibung		Anzahl (n)	Prozent (%)
<b>Tumorcharakteristika nach TNM-Klassifikation</b>	pTis	13	4,7
	pT1	157	57,3
	pT2	90	32,9
	pT3	6	2,2
	pT4	7	2,6
	pN0	169	61,7
	pN+	104	38,0
	M0	266	9,5
	M1	7	2,6
<b>Lokale Behandlung</b>	Brusterhaltende Therapie	195	71,2
	Mastektomie ohne Rekonstruktion	63	23,0
	Mastektomie mit Rekonstruktion (Eigengewebe)	10	3,6
	Mastektomie mit Rekonstruktion (Fremdmaterial)	5	1,8
	Sentinel-Lymphknoten-Biopsie	74	27,0
	Axilladisektion (Level I und II)	201	73,4
	Strahlenbehandlung	195	71,2
<b>Systemische Behandlung</b>	Chemotherapie	187	68,2
	Antihormonelle Therapie	194	70,8
	Antikörpertherapie	22	8,0
	Bisphosphonate	26	9,5

**Tabelle 7:** Tumorspezifischen Patientinnencharakteristika (n=274)

### 3.2.2. Die Ergebnisse im Einzelnen

Die Patientinnen waren im Durchschnitt 53,3 Jahre alt mit einer Spannweite von 20-78 Jahren und einer Standardabweichung von 10,4. Von zwei Patientinnen fehlten die Angaben zum Alter und 28 Patientinnen waren unter 40 Jahre alt. Mehr als die Hälfte der Teilnehmerinnen waren älter als 50 Jahre (57,7%).

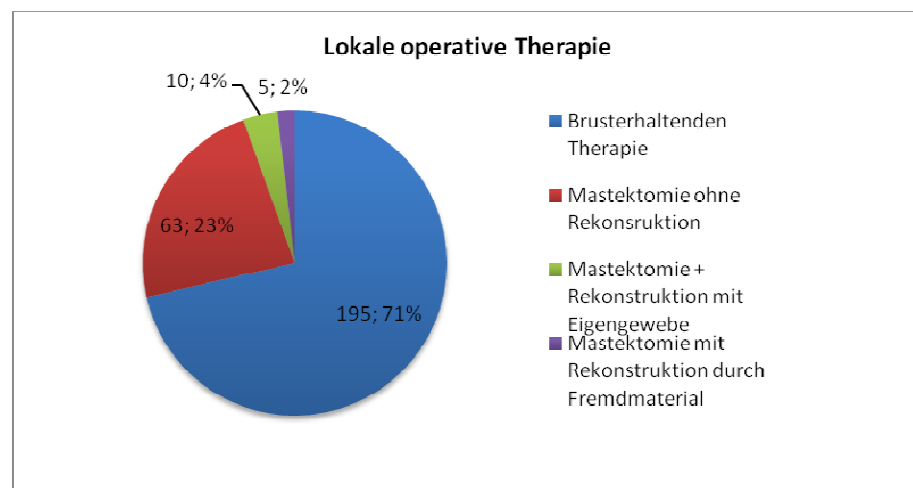


**Abbildung 1:** Altersverteilung (n=274)

Aus den Angaben zu Größe und Gewicht wurde der Body Maß Index (BMI) berechnet. Das arithmetische Mittel bezüglich des BMI betrug 26,61 (Spannweite 17,41 - 47,99; Standardabweichung 5,3). Mehr als die Hälfte (50,7% n=139) der Patientinnen hatten einen BMI über 25 und waren demnach übergewichtig. Fünf Teilnehmerinnen waren mit einem BMI von weniger als 18,5 untergewichtig und acht mit einem BMI von mehr als 40 massiv übergewichtig.

93,1% der Untersuchungsteilnehmerinnen waren rechtshändig und 5,8% linkshändig, wobei bei zu neun Patientinnen keine Angaben zur Händigkeit notiert wurden. 43,8% (n=120) der Patientinnen waren linksseitig am Mammakarzinom erkrankt und 56,2% (n=154) rechtsseitig.

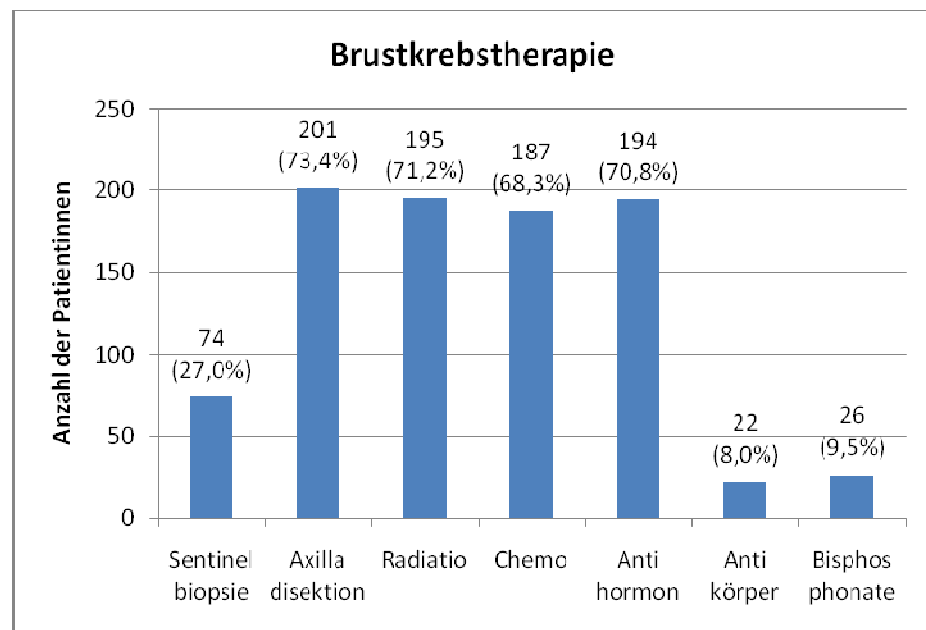
Die durchschnittliche Zeit zwischen Diagnosestellung und Aufnahme in die Studie betrug 16,39 Monate. (Spannweite 0,46 -184,11; Standardabweichung 21,29). 157 (57,30%) befanden sich im Stadium pT1 und 90 (32,85%) im Stadium pT2. Bei 13 Patientinnen (4,74%) wurde Stadium pTis diagnostiziert bei 6 (2,19%) pT3 und bei 7(2,55%) pT4. Bei 104 Patientinnen (37,32%) waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits die Lymphknoten befallen und bei sieben (2,55%) Patientinnen lag bereits eine Metastasierung des Mammakarzinoms vor.



**Abbildung 2:** Lokale operative Therapie (n=274)

Die angewendete Technik zur lokalen Therapie des Mammakarzinoms ist dem Diagramm in Abbildung 2 zu entnehmen. Beim überwiegenden Teil (71%; n=195) der Patientinnen wurde eine brusterhaltende Operation durchgeführt und bei 23% (n=63) eine Mastektomie ohne Rekonstruktion.

Wie in Abbildung 3 zu erkennen ist, haben sich 201 (73,4%) Patientinnen einer Axilladisektion unterzogen und bei 74 (27,0%) Patientinnen wurde eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie durchgeführt. Im Verlauf der Therapie haben 195 (71,2%) eine Bestrahlungstherapie erhalten. Im Rahmen der systemischen Therapie haben 187 (68,3%) Patientinnen eine Chemotherapie und 194 (70,8%) eine Antihormontherapie erhalten. Eine Therapie mit Antikörpern oder Bisphosphonaten wurde bei 22 (8,0%) bzw. 26 (9,5%) Patientinnen angewendet.



**Abbildung 3:** Brustkrebstherapie (n=274)

### 3.3. Ergebnisse der primären und sekundären Fragestellungen

#### 3.3.1. Überblick

Eine Zusammenfassung der Patientinnencharakteristika im Zusammenhang mit dem Lymphödemstatus ist den Tabellen 8, 9 und 10 zu entnehmen.

	Anzahl insgesamt	Lymphödem Ja	Lymphödem nein	p-wert
<b>Patientinnen</b>	274 (100%)	88 (32,1%)	186 (67,9%)	
<b>Lymphödem</b>				
Stadium I		77 (28,1%)		
Stadium II		10 (3,6%)		
Stadium III		1 (0,4%)		
<b>Alter (Jahre)</b>				
≤40	28 (10,2%)	10 (35,7%)	18 (64,3%)	
41-50	86 (31,4%)	24 (27,9%)	62 (72,1%)	
51-60	89 (32,5%)	34 (38,2%)	55 (61,8%)	
>60	69 (25,2%)	20 (29,0%)	49 (70,1%)	
<b>BMI</b>				p<0,001*
≥30	57 (20,8%)	23 (40,4%)	34 (59,6%)	
25-<30	82 (29,9%)	32 (39,0%)	50 (61,0%)	
<25	134 (48,9%)	32 (23,9%)	105 (78,4%)	
<b>Schmerzen</b>				
Ja	92 (33,6%)	46 (50,0%)	46 (50,0%)	
Nein	148 (54,0%)	30 (20,3%)	118 (79,7%)	
Ja ≥4	49 (17,9%)	26 (53,1%)	24 (46,9%)	
<b>Arm-Score</b>				p<0,000*
<50	74 (27,0%)	45 (60,8%)	29 (39,2%)	
≥50	194 (70,8%)	42 (21,6%)	152 (78,4%)	
<b>Brust-Score</b>				p<0,001*
<50	72 (26,3%)	35 (48,6%)	37 (51,4%)	
≥50	197 (71,9%)	53 (26,9%)	144 (73,1%)	
<b>Schweregefühl</b>				
Ja	58 (21,2%)	38 (65,5%)	20 (34,5%)	
Nein	213 (77,7%)	49 (23,0%)	164 (77,0%)	
<b>Spannungsgefühl</b>				
Ja	95 (34,7%)	54 (56,8%)	41 (43,2%)	
Nein	178 (65,0%)	34 (19,1%)	144 (80,9%)	
<b>Schürzengriff</b>				
Ja	263 (95,6%)	83 (31,6%)	180 (68,4%)	
Nein	3 (1,1%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
<b>Nackengriff</b>				
Ja	262 (95,6%)	82 (31,3%)	180 (68,7%)	
Nein	3 (1,1%)	3 (100%)	0 (0%)	
<b>Teilnahme am Arbeitsleben</b>				
Nicht teilnahmefähig	12 (4,4%)	8 (66,7%)	4 (33,3%)	
Eingeschränkt	48 (17,5%)	27 (56,3%)	21 (43,8%)	
Nicht eingeschränkt	189 (69,0%)	49 (25,9%)	140 (74,1%)	
<b>Teilnahme am gesellschaftlichen Leben</b>				
Nicht teilnahmefähig	1 (0,4%)	1 (100%)	0 (0%)	
Eingeschränkt	22 (8,0%)	14 (63,6%)	8 (36,4%)	
Nicht eingeschränkt	245 (89,4%)	73 (29,8%)	172 (70,2%)	
<b>Erysipel</b>				
Ja	4 (1,5%)	4 (100%)	0 (0%)	
Nein	265 (96,7%)	82 (30,9%)	183 (69,1%)	
<b>Lymphocutane Fistel</b>				
Ja	2 (0,7%)	1 (50%)	1 (50%)	
Nein	266 (97,1%)	84 (31,6%)	182 (68,4%)	

**Tabelle 8:** Patientinnencharakteristika und Lymphödemstatus \*signifikanter p-wert

Beschreibung		Anzahl (n)	Lymphödem Ja	Lymphödem Nein
<b>Tumorcharakteristika</b>	pTis	13	3 (23,1%)	10 (76,9%)
Nach TNM-Klassifikation	pT1	157	47 (29,9%)	110 (70,1%)
	pT2	90	34 (37,8%)	56 (62,2%)
	pT3	6	3 (50,0%)	3 (50,0%)
	pT4	7	1 (14,3%)	6 (85,7%)
	pN0	169	46 (27,2%)	123 (72,8%)
	pN+	104	42 (40,4%)	62 (59,6%)
	M0	266	82 (30,8%)	184 (69,2%)
	M1	7	6 (85,7%)	1 (14,3%)
<b>Lokale Behandlung</b>	Brusterhaltenden Therapie	195	59 (30,3%)	136 (69,7%)
	Mastektomie ohne Rekonstruktion	63	23 (36,5%)	40 (63,5%)
	Mastektomie mit Rekonstruktion (Eigengewebe)	10	4 (40,0%)	6 (60,0%)
	Mastektomie mit Rekonstruktion (Fremdmaterial)	5	2 (40,0%)	3 (60,0%)
	Sentinel-Lymphknoten-Biopsie	74	15 (20,2%)	59 (79,7%)
	Axilladisektion (Level I und II)	201	75 (37,3%)	126 (62,7%)
	Strahlenbehandlung	195	56 (28,7%)	139 (71,3%)
<b>Systemische Behandlung</b>	Chemotherapie	187	68 (36,4%)	119 (63,6%)
	Antihormonelle Therapie	194	64 (33,0%)	130 (67,0%)
	Antikörpertherapie	22	9 (41,0%)	13 (59,1%)
	Bisphosphonate	26	10 (38,5%)	16 (61,5%)

\*signifikanter p-wert

**Tabelle 9:** Tumorspezifischen Patientinnencharakteristika und Lymphödemstatus

	Mittelwert	Spannweite	Standard- abweichung	p-wert
<b>Ultraschographische HSDM</b>	<b>(mm)</b>	<b>(mm)</b>		
Subcutis ipsilateral	4,20	1,10 – 12,05	1,85	
Subcutis kontralateral	4,01	1,15 – 11,95	1,74	
Subcutisdifferenz (ipsi- minus kontralateral)	0,19	-5,15 – 3,40	1,14	p= 0,135
Cutis ipsilateral	1,33	0,70 – 2,40	0,28	
Cutis kontralateral	1,31	0,75 – 2,05	0,27	
Cutisdifferenz (ipsi- minus kontralateral)	0,02	-0,70 – 0,85	0,20	p= 0,184
<b>Umfangmessung</b>	<b>(cm)</b>	<b>(cm)</b>		
Oberarm ipsilateral	28,25	18 – 42	3,65	
Oberarm kontralateral	27,96	17 – 42,5	3,57	
Umfangsdifferenz Oberarm (ipsi- minus kontralateral)	0,29	-3,00 – 6,00	1,17	p= 0,000*
Unterarm ipsilateral	25,80	17 – 39	2,78	
Unterarm kontralateral	25,58	16 – 37	2,59	
Umfangsdifferenz Unterarm (ipsi- minus kontralateral)	0,22	-4,00 – 8,50	1,20	p= 0,000*

\*signifikanter p-wert

**Tabelle 10:** Ultraschographische Hautschichtendickemessung und Umfangmessungen



### 3.3.2. Lymphödemstatus

Von 274 Teilnehmerinnen hatten zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung 32,1% (n=88) ein Lymphödem entwickelt, davon hatten 77 (28,1%) ein Ödem im Stadium I, 10 (3,6%) im Stadium II und eine (0,4%) im Stadium III. Demnach waren 186 (67,9%) Patientinnen nicht von einem Lymphödem betroffen. Von den Betroffenen hatten 74 ein Lymphödem am Arm, 24 an der Hand, 27 an der Brust bzw. Thoraxwand und 2 am Rumpf bzw. Rücken.

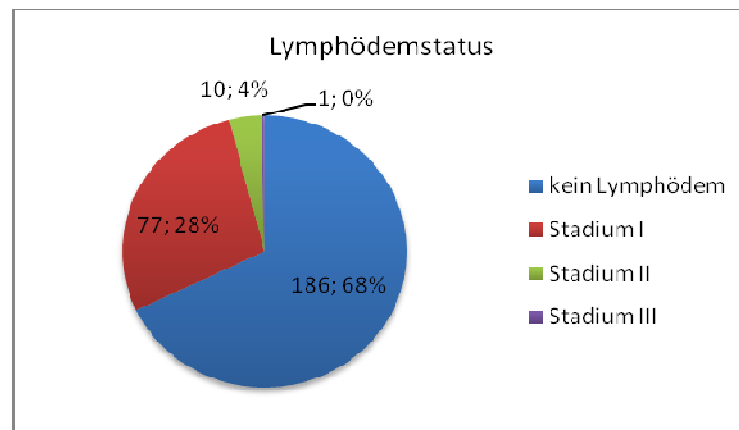
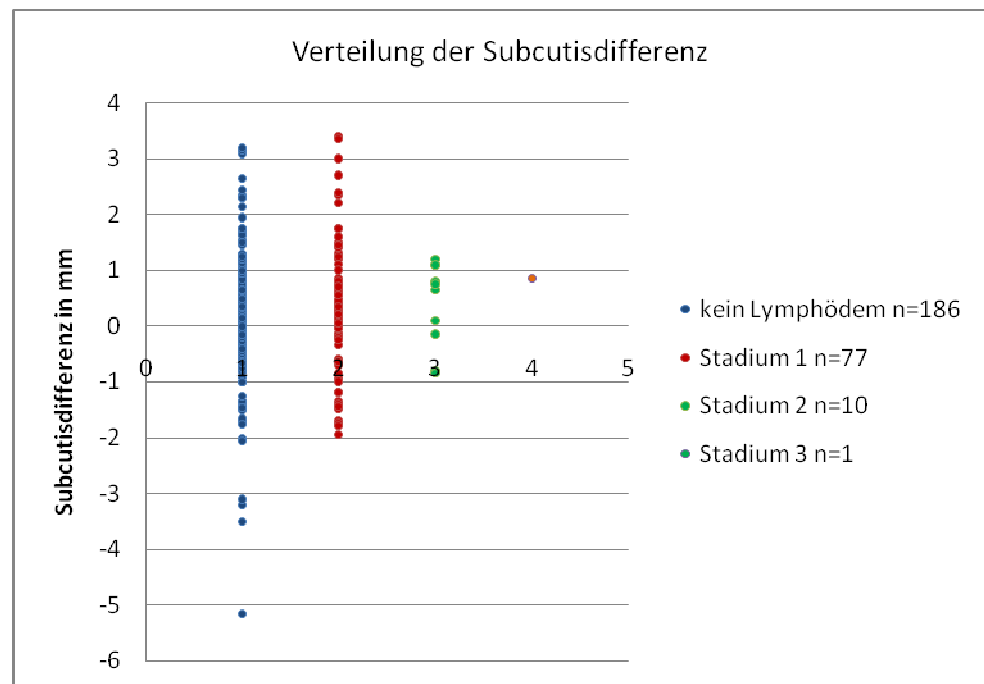


Abbildung 4: Lymphödemstatus der Studienteilnehmerinnen (n=274)

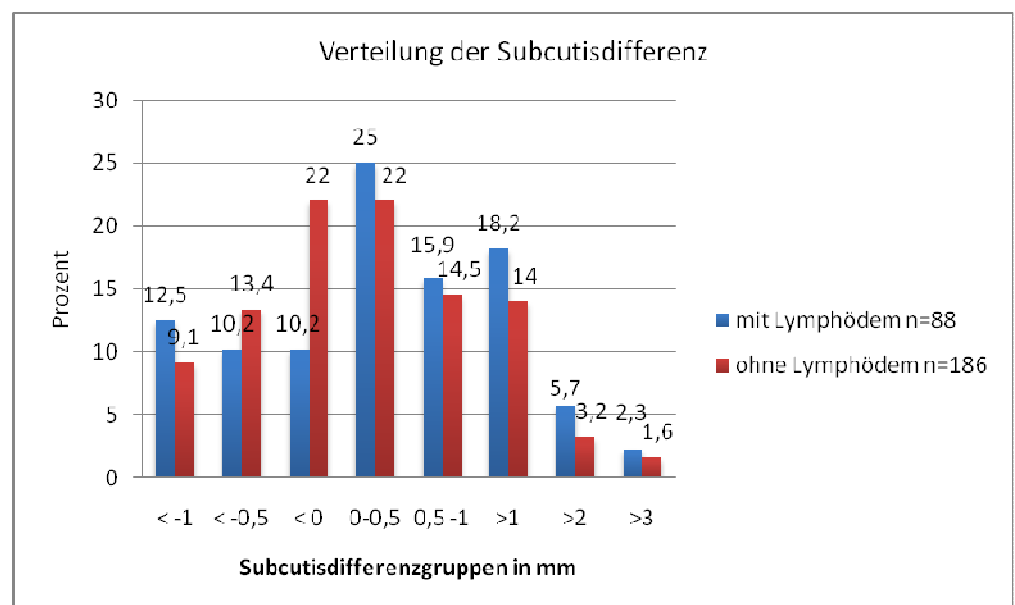
### 3.3.3. Primäre Fragestellung: Besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Armlymphödem und der Differenz der Mittelwerte der Unterhautdickemessung (ipsilateral minus kontralateral)?

Auf der ipsilateralen Seite betrug der Mittelwert der Dicke der Subcutis 4,20mm (Spannweite 1,10-12,05; Standardabweichung 1,85) und der der kontralateralen Seite betrug 4,01mm (Spannweite 1,15-11,95; Standardabweichung 1,74). Für die Dicke der Cutis wurde auf der ipsilateralen Seite ein Wert von 1,33mm (Spannweite 0,70-2,40; Standardabweichung 0,28) und auf der kontralateralen Seite ein Wert von 1,31mm (Spannweite 0,75-2,05; Standardabweichung 0,27) ermittelt.

Das Punkte-Plot Diagramm und das Histogramm zeigen die Verteilung der Differenz der Subcutismessungen in Abhängigkeit von der Lymphödemerkrankung. Die Verteilung der Werte in den Stadien 0, I, II und III ist überlappend und sehr ähnlich. Patientinnen mit Lymphödem weisen keine höheren Werte der Subcutisdifferenzen auf. Es fällt eine große Streuung der Messwerte über eine breite Spannweite auf (siehe Abbildung 5 und 6).



**Abbildung 5:** Punkte-Plot Diagramm zur Verteilung der Subcutisdifferenz (n=274)



**Abbildung 6:** Histogramm zur Verteilung der Subcutisdifferenz (n=274)

Für die Alternativhypothese, dass die ultrasonographische ermittelte Differenz der Subcutiswerte zur Trennung zwischen Lymphödem und kein Lymphödem verwendet werden kann, wurde nach dem Mann-Whitney-Test ein p-wert von 0,135 ermittelt. Hiermit wird der bereits hohe p-wert der Zwischenauswertung ( $p=0,876$ ) bestätigt.<sup>6</sup> Der Signifikanztest kann auch zur Beantwortung der Frage verwendet werden, ob sich die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) unterscheidet (siehe Anhang 8.10.2.). Die Schätzung für die Fläche unter der Kurve beträgt für die Differenz der Subcutisdicke

0,556 mit einem 95%-Konfidenzintervall [0,481; 0,631]. Dies spricht nicht für eine gute Kombinationsmöglichkeit von Sensitivität und Spezifität sondern weist darauf hin, dass die ultrasonographisch gemessene Differenz der Subcutis keine hohe Sensitivität oder Spezifität besitzt.

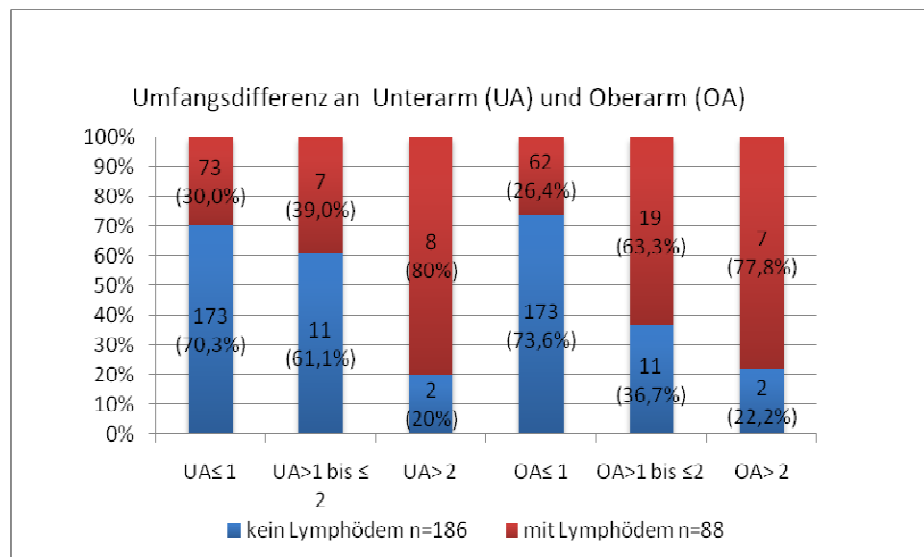
### **3.3.4. Sekundäre Fragestellungen**

#### **3.3.4.1. Besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der ultrasonographisch ermittelten Unterhautdickedifferenz und der klinischen Stadieneinteilung?**

Aufgrund der Ergebnisse zur primären Fragestellung (siehe 3.3.3) wurde darauf verzichtet - wie ursprünglich im Studienprotokoll geplant - einen Signifikanztest zur hierarchischen Trennung (Stadium 0 und 1 versus 2 und 3 oder Stadium 0+1+2 versus 3) durchzuführen.

#### **3.3.4.2. Besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Armlymphödem und der Differenz der Mittelwerte der Umfangsmessung (ipsilateral minus kontralateral)?**

Bei 235 (85,77%) Patientinnen wurde eine Umfangsdifferenz zwischen ipsi- und kontralateralem Oberarm von  $\leq 1\text{cm}$  festgestellt und 39 hatten eine Differenz von  $>1\text{cm}$ , von denen neun Patientinnen eine Differenz  $\geq 2\text{cm}$  besaßen. 246 (89,78%) der Patientinnen hatten eine Umfangsdifferenz zwischen ipsi- und kontralateralem Unterarm von  $\leq 1\text{cm}$ . 28 (10,22%) der Teilnehmerinnen hatten eine Differenz von  $>1\text{cm}$ , 10 (3,65%) Patientinnen wiesen eine Differenz  $>2\text{cm}$  auf (siehe Abbildung 7).



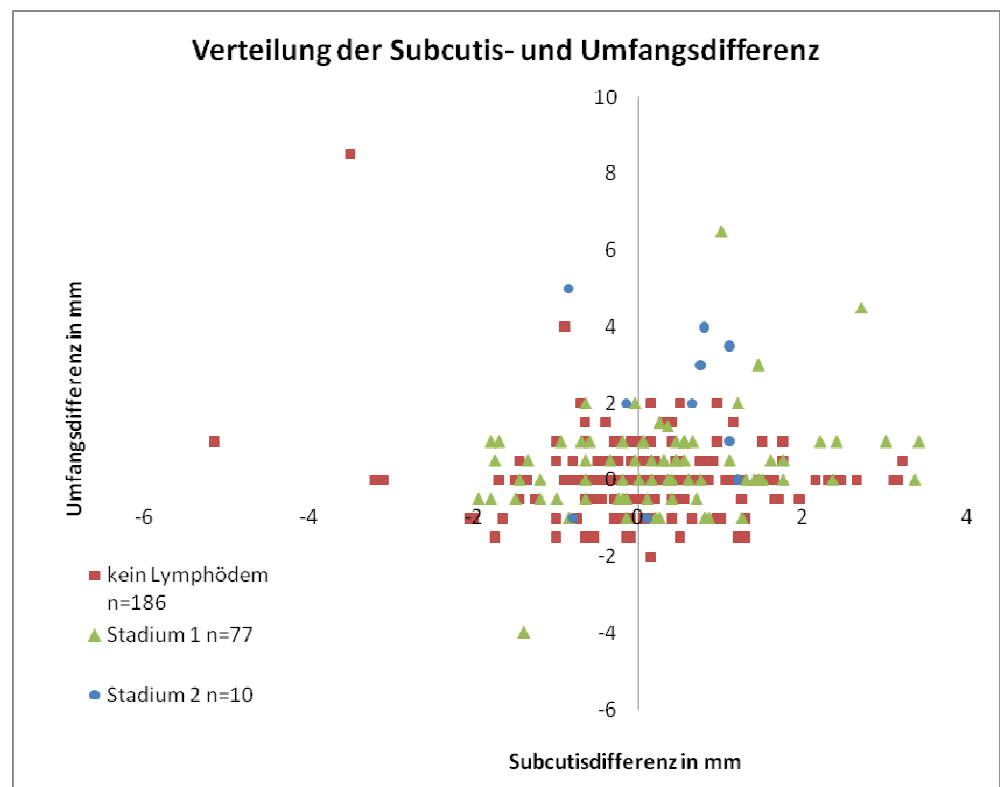
**Abbildung 7:** Umfangsdifferenz an Unter- und Oberarm

Der Mittelwert der Oberarmumfangmessung aller Patientinnen war 28,25cm ipsilateral und 27,96 kontralateral. Der Mittelwert der Unterarmmessung war 25,80cm ipsilateral und 25,58cm kontralateral. Bei Patientinnen mit Lymphödem betrug der Mittelwert der Oberarmumfangmessung ipsilateral 29,68cm und kontralateral 28,81cm. Der Mittelwert für die Unterarmmessung betrug bei diesen Patientinnen 26,70cm ipsilateral und 26,11 kontralateral. Der Mittelwert der Differenz der Oberarmumfänge aller Patientinnen (ipsilateral minus kontralateral) war 0,29 cm (Spannweite -3,00 – 6,00; Standardabweichung 1,17) Der Mittelwert der Differenz der Unterarme aller Patientinnen war 0,22 (Spannweite -4,00 - 8,50; Standardabweichung 1,20). Bei Patientinnen mit Lymphödem war der Mittelwert der Umfangsdifferenz des Oberarms deutlich größer (0,88cm) als bei Patientinnen ohne Lymphödem (0,02cm). Dies gilt auch für den Mittelwert der Umfangsdifferenz am Unterarm: bei Patientinnen mit Lymphödem betrug dieser 0,59cm und bei Patientinnen ohne Lymphödem 0,05cm.

Die Berechnung der Umfangsdifferenz zur diagnostischen Trennung des Lymphödems ist sowohl für Oberarm- als auch für Unterarmmessungen mit einem p-Wert von jeweils  $p = 0,000$  nach Mann-Whitney-Test signifikant. Für die Umfangsdifferenz der Oberarme beträgt die Fläche unter der ROC-Kurve 0,724 bei einem 95% Konfidenzintervall (0,655; 0,792). Die geschätzte Fläche unter der ROC-Kurve für die Umfangsdifferenz der Unterarme beträgt 0,633 bei einem 95% Konfidenzintervall (0,558; 0,708). (siehe Anhang 8.10.4.)

### 3.3.4.3. Besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der ultrasonographischen Subcutisdifferenz und der Differenz der Umfangsmessung bei Patientinnen mit Armlymphödem?

Im Streudiagramm (siehe Abbildung 8) wird deutlich, dass die Korrelation der ultrasonographisch ermittelten Subcutisdifferenz und der Differenz der Umfangsmessungen der Unterarme keinen engen Zusammenhang besitzt. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt  $r=0,059$ , demnach liegt eine schwache Korrelation vor. Auf das Einzeichnen einer Regressionsgeraden wurde aufgrund des schwachen Zusammenhangs verzichtet.



**Abbildung 8:** Streudiagramm zur Verteilung der Subcutisdifferenz und Umfangsdifferenz der Unterarme

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson für die Subcutisdifferenz und der Differenz der Umfangsmessungen der Oberarme beträgt  $r=0,133$  und weisen somit ebenfalls einen geringen Zusammenhang auf.

Die Hautschichtendickemessung (HSDM) der Subcutis ist hinsichtlich Sensitivität und Spezifität signifikant sowohl ipsi- als auch kontralateral ( $p <$

0,000). Die Messung der Subcutisdifferenz hingegen ist nicht signifikant (siehe oben).

#### **3.3.4.4. Besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Armlymphödem und der standardisiert erhobenen selbstberichteten Armsymptomatik der Patientinnen?**

Bei unserem Patientinnenkollektiv lag der Mittelwert des Arm-Scores bei 65,22 (Spannweite 1-100; Standardabweichung 26,55). Von 274 Patientinnen gingen die Ergebnisse von 269 Patientinnen für den Armscore ein, da 5 (1,8%) Patientinnen ihren Fragebogen nicht oder unvollständig ausgefüllt haben. Für Patientinnen ohne Armlymphödem lag der Arm-Score von 152 (84,0%) Patientinnen über 50 und von 29 (16,0%) unter 50. Von den 88 mit Armlymphödem diagnostizierten Patientinnen erreichten 42 (47,7%) einen Arm-Score über 50 und 45 (51,1%) Patientinnen einen Arm-Score weniger als 50. Der Arm-Score von Patientinnen ohne Lymphödem lag mit 72,65 (Spannweite 1-100; Standardabweichung 22,93) deutlich höher als der Arm-Score von Patienten mit Lymphödem, welcher bei 49,94 (Spannweite 1-100; Standardabweichung 27,05) lag.

Der Mittelwert des Brust-Scores lag bei 67,08 (Spannweite 1-100; Standardabweichung 26,14). Von 274 Patientinnen gingen die Ergebnisse von 268 Patientinnen für den Brust-Score in die Analyse ein, da 6 (2,2%) Patientinnen ihren Fragebogen nicht oder unvollständig ausgefüllt haben. Von den Patientinnen ohne Armlymphödem lag bei 144 (79,6%) Patientinnen der Brust-Score über 50 und bei 37 (20,4%) der Patientinnen ohne Lymphödem unter 50. Bei mit Lymphödem diagnostizierten Patientinnen hingegen erreichten 35 (39,8%) Patientinnen einen Brust-Score unter 50 und 53 (60,2%) Patientinnen einen Brust-Score über 50. Der Mittelwert des Brust-Scores von Patientinnen ohne Lymphödem lag mit 70,90 (Spannweite 1-100; Standardabweichung 24,30) deutlich höher als der Brust-Score von Patientinnen mit Lymphödem 59,13 (Spannweite 1-100; Standardabweichung 28,12).

Das Lymphödem und die von den Patientinnen selbstberichtete Armsymptomatik weisen mit einem p-Wert von  $p < 0,000$  für den Arm-Score und einen p-Wert von  $p < 0,001$  für den Brust-Score einen signifikanten Zusammenhang auf (siehe Anhang 8.10.). Die geschätzte Fläche unter der ROC-Kurve für den Arm-Score beträgt 0,736 bei einem 95%

Konfidenzintervall (0,672;0,800). Die geschätzte Fläche unter der ROC-Kurve für den Brust-Score beträgt 0,621 bei einem 95% Konfidenzintervall (0,548;0,694). Dies spricht für eine gute Kombinationsmöglichkeit von Sensitivität und Spezifität sowohl für Arm-Score als auch für Brust-Score und weist darauf hin, dass die standardisiert erhobene Armsymptomatik eine hohe Sensitivität oder Spezifität besitzt.

### 3.3.4.5. Besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Armlymphödem und BMI?

Der Mittelwert des BMI von Patientinnen mit Lymphödem betrug 28,10 und von Patientinnen ohne Lymphödem 25,91. Insgesamt hatten 57 Patientinnen einen BMI von  $\geq 30$ . Hiervon waren 40,4% gleichzeitig an einem Lymphödem erkrankt (siehe Abbildung 9). Das Lymphödem und der BMI wiesen einen signifikanten Zusammenhang ( $p < 0,001$ ) auf.

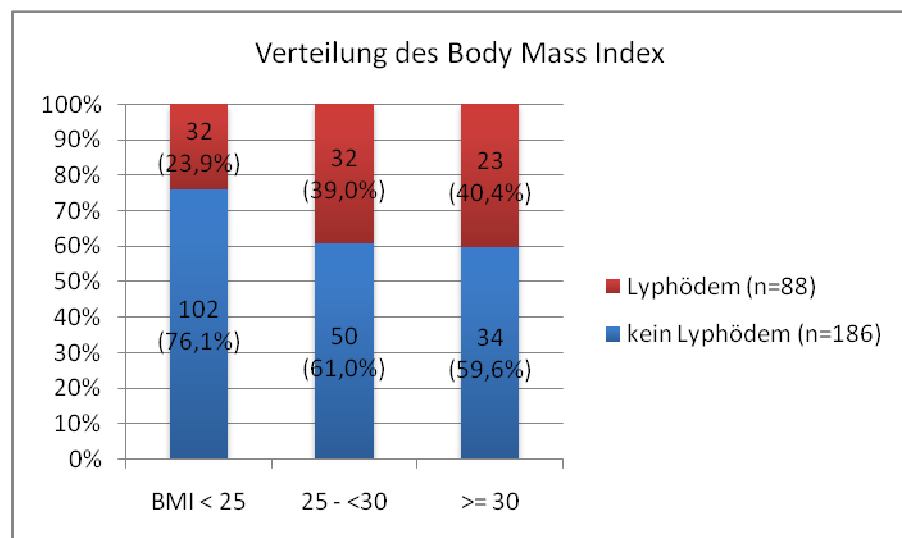


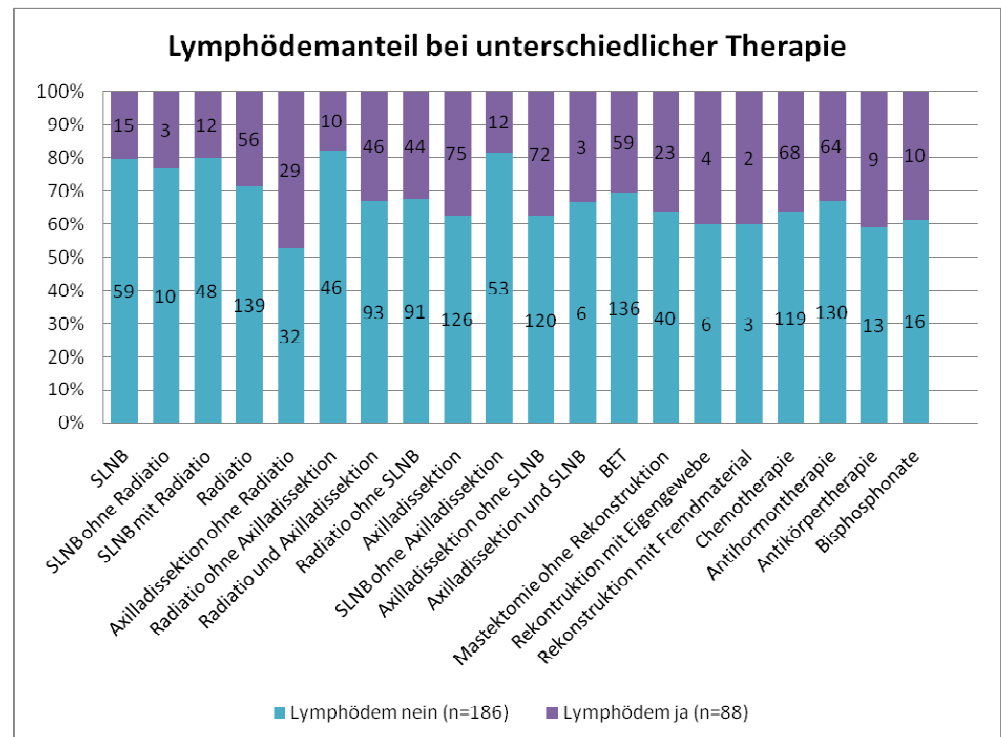
Abbildung 9: Verteilung des Body Mass Index

### 3.3.4.6. Lassen sich zusätzliche Faktoren aus der Anamnese und der klinisch-ärztlichen Untersuchung beschreiben, die bei Patientinnen mit sekundärem Armlymphödem auftraten?

#### 3.3.4.6.1. Lymphödem im Zusammenhang zur Brustkrebstherapie

Im Abbildung 10 ist zu erkennen wie groß der Anteil von Patientinnen war, die nach der jeweiligen Therapie ein Lymphödem entwickelt haben. In

dieser Studie ist der Anteil von Patientinnen, die im Anschluss an Bestrahlung ohne Axilladisektion ein Lymphödem entwickelt haben mit 17,9% am geringsten (10 von 56 Patientinnen), gefolgt von Patientinnen, die mit Sentinel-Lymphknoten-Biopsie ohne Axilladisektion therapiert wurden (12 von 65 Patientinnen = 18,5%). Der größte prozentuale Anteil vom Auftreten des Armlymphödems wurde in der Gruppe beobachtet, die sich einer Axilladisektion ohne Radiatio unterzog (47,5%) gefolgt von der Gruppe mit zusätzlicher Antikörpertherapie (40,9%).

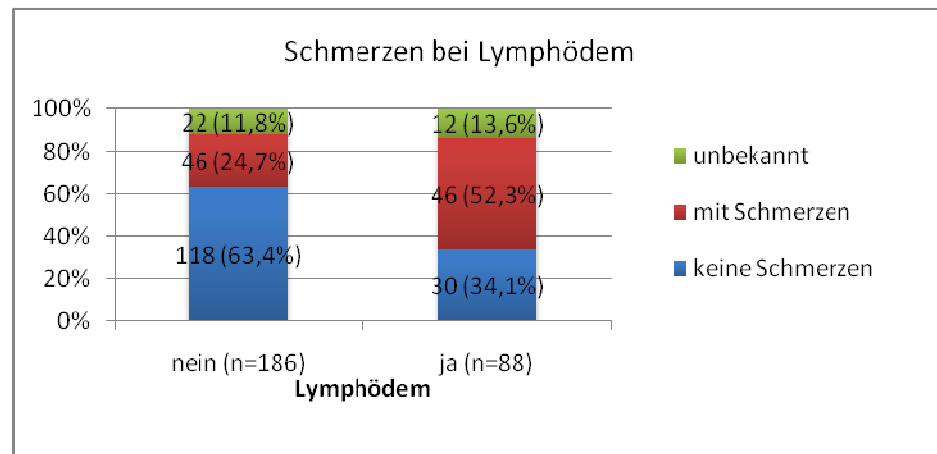


**Abbildung 10:** Prozentualer Anteil der Lymphödempatienten bei unterschiedlicher Brustkrebstherapie (n=274)

### 3.3.4.6.2. Lymphödem im Zusammenhang zum Auftreten von Schmerzen, Spannungs-, und Schweregefühl

Zum Schmerz machten 34 (12,4%) Teilnehmerinnen, davon zwölf mit diagnostiziertem Lymphödem, keine Angaben. 148 (54,0%) Patientinnen gaben an, nicht unter Schmerzen zu leiden und 92 (33,6%) gaben Schmerzen an. 52% der Patientinnen mit Lymphödem gaben Schmerzen  $\geq 1$  auf der Skala an, wobei lediglich 24% der Patientinnen ohne Lymphödem Schmerzen angaben (siehe Abbildung 11). Schmerz  $\geq 4$  hatten 49 der Patientinnen, von denen 53,1% gleichzeitig an einem Lymphödem erkrankt waren.





**Abbildung 11:** Auftreten von Schmerzen

95 (34,7%) Teilnehmerinnen gaben in der Eingangsuntersuchung an, unter Spannungsgefühl und 58 (21,2%) unter Schweregefühl im betroffenen Arm zu leiden. Patientinnen mit Lymphödem klagten deutlich häufiger über Spannungs- (n= 54 ; 61,36%) bzw. Schweregefühl (n=38; 43,18%) im Arm als Patientinnen ohne Lymphödem (mit Spannungsgefühl n=41; 22,04% und mit Schweregefühl n=20; 10,75%).

#### **3.3.4.6.3. Lymphödem im Zusammenhang zur Einschränkungsbewertung im täglichen Leben**

Am gesellschaftlichen Leben konnten 23 (8,40%) von 274 Studienteilnehmerinnen entweder nur eingeschränkt (n=22) oder gar nicht teilnehmen (n=1). Von den 23 Patientinnen waren 15 (65,2%) gleichzeitig am Lymphödem erkrankt. Bei 48 Patientinnen war das Arbeitsleben eingeschränkt und 12 waren nicht teilnahmefähig. Von diesen 60 Patientinnen litten 35 (58,3%) zur gleichen Zeit am Lymphödem.

#### **3.3.4.6.4. Lymphödem im Zusammenhang zu Armfunktion und Komplikationen**

Drei Patientinnen waren bei der Eingangsuntersuchung nicht in der Lage den Nacken- bzw. Schürzengriff auszuführen. Alle Patientinnen, die den Nackengriff nicht ausführen konnten, und zwei der Patientinnen, die den Schürzengriff nicht durchführen konnten, hatten ein Lymphödem. Von 17 (6,2%) Patientinnen wurden hierzu keine Untersuchungsergebnisse dokumentiert.

Vier Patientinnen gaben an, akut oder in der Vergangenheit an einem Erysipel erkrankt gewesen zu sein. Diese Patientinnen litten gleichzeitig an

einem Lymphödem. Bei fünf Patientinnen fehlten die Angaben. Zwei Teilnehmerinnen entwickelten eine lymphocutane Fistel, eine der beiden litt an einem Lymphödem. Zu sechs Teilnehmerinnen fehlten die Angaben.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Limitationen der Studie**

#### **4.1.1. Abweichungen vom Studienprotokoll**

Zur Vermeidung von systematischen Fehlern wurde die Verblindung der Studie im Studienprotokoll festgehalten. Die Verblindung sollte durch unabhängige klinische und ultrasonographische Untersuchungen gewährleistet sein, die personell, zeitlich und örtlich getrennt durchgeführt werden. Bei der Analyse der Ergebnisse fiel jedoch auf, dass sich ein Teil der Untersucher nicht an diese Anweisung in der Erhebungsvorschrift gehalten hatten. In 162 Fällen (59%) wurde die klinische und ultrasonographische Untersuchung von dem selben Untersucher durchgeführt. Demnach ist in unserer Studie bedauerlicherweise eine Verblindung nicht gegeben.

#### **4.1.2. Studienpopulation**

Die durchschnittliche Zeit nach Diagnose bis zur Aufnahme in die Studie betrug 16,39 Monate. (Spannweite 0,46 -184,11; Standardabweichung 21,29). Bei Balzarini et al<sup>12</sup> betrug das Intervall zwischen Therapiebeginn und Aufnahme in die Studie 32,5 Monate und bei Mellor et al<sup>52</sup> 43 Monate. In der Literatur findet man für den Zeitpunkt des Auftretens des Lymphödems unterschiedliche Angaben: Laut Rockson et al<sup>71</sup> treten 75% der sekundären Lymphödeme innerhalb von 2 Jahren nach Therapie auf und 90% innerhalb von 3 Jahren. Bei Norman et al.<sup>57</sup> treten 80% der Erkrankungen innerhalb der ersten 2 Jahre nach Operation auf und bei Hayes et al.<sup>33</sup> 70-80% innerhalb der ersten 12 Monate. Da die Inzidenz des Lymphödems mit der Zeit nach der Therapie kumuliert<sup>71</sup>, ist anzunehmen, dass ein Teil der Studienteilnehmerinnen im weiteren Verlauf ein Lymphödem entwickeln werden. Dies könnte wiederum Einfluss auf die Studienergebnisse haben. Die Rehabilitationsklinik erweist sich zwar als gute Standortwahl, um eine Diagnosestudie durchzuführen, dennoch sind wir uns bewusst, dass zur Ermittlung der aussagekräftigsten Ergebnisse Untersuchungen idealerweise sowohl prä- als auch postoperativ durchgeführt werden sollten. Auch sollten anschließende Follow-up Untersuchung im Rahmen der Nachsorge über mehrere Jahre erhoben werden, da die Prävalenz mit der Zeit zunimmt.<sup>2,26</sup>

Wir haben angenommen, dass bei 40% der Patientinnen ein sekundäres Lymphödem vorliegt und demnach mit ca. 30% Lymphödem in der Rehabilitationsklinik gerechnet. Diese Erwartung wurde erfüllt, denn von 274 Teilnehmern hatten zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung 32,1% (n=88) ein Lymphödem entwickelt. Der größte Teil der Patientinnen (n=77) hatte ein Lymphödem im Stadium I. Lediglich zehn Patientinnen hatten ein Lymphödem im Stadium II und eine Patientin im Stadium III. Um die Ergebnisse der jeweiligen Stadien aussagekräftig vergleichen zu können, benötigt man insgesamt eine größere Anzahl von Lymphödempatientinnen, insbesondere aus der Gruppe der höheren Lymphödemstadien. Dies wäre durch eine größere Studienpopulation gewährleistet.

Unsere Studie zeigt, dass Lymphödeme weniger extrem ausgeprägt sind als erwartet, was eventuell mit der Einführung der weniger radikalen Sentinel-Lymphknoten-Biopsie oder der Früherkennung weniger fortgeschrittener Karzinome begründet werden kann. Es ist jedoch unklar, ob die Inzidenz tatsächlich abnimmt wie von Filipetti et al<sup>27</sup> und Morrell et al<sup>53</sup> beschrieben oder ob die Prävalenz durch steigende Inzidenz des Mammakarzinoms<sup>69,70</sup>, sinkende Mortalität<sup>69,70</sup> und steigende Überlebenszeit<sup>69,70,76</sup> zunimmt.<sup>71</sup>

#### **4.1.3. Diagnose Armlymphödem**

In unserer Studie wurde die Diagnose des sekundären Armlymphödems zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung in Anlehnung an die Regionale Konsensusempfehlung gestellt.<sup>2</sup> Die Problematik der Lymphödemdiagnostik wurde bereits in der Einleitung erläutert (siehe 1.2). Da keine akkurate validierte Messmethode vorliegt, ist die Diagnose weiterhin teilweise abhängig vom subjektiven Einschätzen des Arztes. Demnach kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei einigen Patientinnen ein vorliegendes Lymphödem nicht erkannt wurde und sie somit mit falschem Lymphödemstatus in die statistische Auswertung eingegangen sind. Dies trifft laut Petrek et al besonders auf Patientinnen mit weniger ausgeprägten Stadien des Lymphödems zu, weil bei ihnen häufig noch keine Umfangdifferenz vorliegt.<sup>62</sup> Um systematische Fehler zu vermeiden, wurden für die Diagnostik und anschließende Stadieneinteilung gleiche Standards für alle Studienteilnehmerinnen angewendet.

#### 4.1.4. Fehlerquellen in der Datenerfassung

Der Ultraschall als Instrument zur Hautschichtendickemessung wurde bereits von anderen Autoren als positiv bewertet (siehe 1.3.).<sup>7,12,24,52,81</sup> Tan et al sagen bezüglich der Ultraschalluntersuchung, dass mit  $r=0,88$  eine stark positive Korrelation zwischen den Messergebnissen von zwei Untersuchern vorliegt und dass die Ergebnisse eines Untersuchers nur gering variieren.<sup>81</sup> Von andere Autoren hingegen wird die Inter- und Intrarater Reliabilität schlechter bewertet.<sup>28,38,74</sup> In unserer Studie könnten folgende Fehlerquellen Bias verursacht haben: Der Anpressdruck, mit dem der Ultraschallkopf auf die Haut aufgesetzt wird, kann von Untersucher zu Untersucher stark variieren, sodass die Dicke der Unterhaut unterschiedlich eingeschätzt wird.<sup>28</sup> Des Weiteren können Werte durch einen nicht orthogonalen Einstellungswinkel zur Haut verfälscht werden.<sup>28,31</sup> Auch die Menge des verwendeten Ultraschallgels variiert unter den Untersuchern, was die Messergebnisse durch variierenden Abstand des Ultraschallkopfs zur Haut beeinflussen kann. Gniadecka et al haben diese Probleme erkannt und in ihrer Studie sowohl das Volumen und die Dicke der Gelschicht als auch den Einstellungswinkel des Ultraschallkopfs standardisiert.<sup>31</sup> Des Weiteren haben Williams et al den Einsatz standardisierter Gelpads beschrieben.<sup>92</sup> Allerdings würde hierdurch der Studienaufbau komplizierter werden.

Eine Standardisierung der Unterarmsonographie wurde angestrebt, um diese Messfehler zu vermeiden. Hierzu wurde in der Erhebungsvorschrift unter anderem festgehalten, dass die Ultraschalluntersuchung mit minimalem Anpressdruck und orthogonalem Einstellungswinkel durchgeführt werden soll (siehe 2.3.5.). Dennoch sollte bei Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden, dass die ultrasonographische Messmethode potentielle Fehlerquellen beinhaltet.

Die Umfangmessung der Arme zur Lymphödemiagnostik wird in der Literatur am häufigsten verwendet<sup>30,61,62,68,79</sup> und sie wird im regionalen Konsensus empfohlen.<sup>2</sup> In der Literatur gehen die Meinungen zur Umfangmessung jedoch auseinander: Meijer et al und Sander et al sagen, dass die Umfangmessung im Rahmen der Volumenbestimmung eine gute Intra- und Interrater Reliabilität aufweist.<sup>51,73</sup> Andere Autoren hingegen bewerten die Methode schlechter.<sup>9,30</sup>

Fehler könnten zum Beispiel beim Identifizieren der Messstellen oder beim Ablesen der Werte aufgetreten sein.<sup>83</sup> Des Weiteren könnte variierende Spannung des Maßbandes von den Untersuchern die Ergebnisse beeinflusst haben.<sup>39,60,61,83</sup> Kiel et al.<sup>41</sup> hat bei den Umfangmessungen zwischen dominantem und nicht dominantem Arm unterschieden, da der Muskel am dominanten Arm hypertrophiert ist und somit der Eindruck vom Ausmaß des Lymphödems verfälscht sein kann.<sup>62,79</sup> Dieses Konzept sollte in zukünftigen Studien mit aufgenommen werden.

In den durch die Literaturrecherche identifizierten Studien variieren die Lokalisationen der verwendeten Messstellen stark, wobei der Umfang überwiegend 15cm bis 7cm proximal und 7 bis 10cm distal des Ellbogens gemessen wird.<sup>17,32,40,41,58,62,88</sup> In den meisten Studien wurden 2-3 Messungen durchgeführt und das Olecranon oder Epicondylus lateralis bzw. medialis dienten als anatomische Landmarken.<sup>17,29,32,40,58,59,62,88</sup> (siehe Anhang 8.8) Um das Ausmaß der Messfehler bei der Umfangmessung möglichst gering zu halten, wurde in der standardisierten Erhebungsvorschrift festgehalten, dass pro Arm zwei Messungen an festgelegten Stellen durchgeführt werden müssen. (siehe 2.3.4.) Für ein ähnliches Studienprotokoll sollte in Zukunft eventuell eine praktische Schulung für Untersucher angeboten werden. Dadurch könnte unter anderem eine Standardisierung des Kompressionsdruckes, mit dem der Ultraschallkopf ausgesetzt wird, und der Spannung, mit der das Maßband angelegt wird, erreicht werden.

## **4.2. Diskussion der Ergebnisse**

Wie oben beschrieben, ist bei 59% der Patientinnen eine Verblindung der Ultraschalluntersuchung nicht gegeben. Dies muss bei der folgenden Diskussion der Ergebnisse berücksichtigt werden.

### **4.2.1. Primäre Fragestellung: Besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Armlymphödem und der Differenz der Mittelwerte der Unterhautdickemessung (ipsilateral minus kontralateral)?**

Trotz vielversprechender Ergebnisse einiger Studien wie die von Doldi et al.<sup>24</sup>, Mellor et al.<sup>52</sup>, van der Veen et al.<sup>86</sup> konnte die Alternativhypothese,

dass die Differenz der Subcutisdicke als diagnostischer Faktor für das Armlymphödem nach Brustkrebs verwendet werden kann, in unserer Studie nicht bestätigt werden. Alle drei Studien waren sich einig, dass die Subcutis am ipsilateralen Arm dicker ist als am kontralateralen Arm.

Mellor et al<sup>52</sup> empfehlen, den kontralateralen Arm als Kontrolle zu verwenden, da dieser mit einer Cutisdicke von  $1,12\text{mm} \pm 0,14$  des einen gesunden Probanden entspricht. Tan et al<sup>81</sup> ermittelten eine Hautschichtendicke von  $0,84\text{mm} \pm 0,13$  bei 12 gesunden Probanden und Rigal et al<sup>23</sup> von  $0,93\text{mm}$ . Die ultrasonographischen Untersuchungen wurden in diesen Studien an beiden Armen durchgeführt, wobei der kontralaterale mit dem ipsilateralen Arm verglichen wurde. Dieses Konzept wurde in unserem Studienprotokoll berücksichtigt.

Die Studien sind insgesamt schwer vergleichbar, vor allem da unterschiedliche Referenztests (Perimeter, Volumenmessung) angewendet wurden. Des Weiteren ist festzustellen, dass die Patientenpopulation in anderen Studien deutlich kleiner war (Balzarini et al 46, Mellor et al 10 und Van der Veen et al 22 Patienten) als bei uns (274 Patienten). In unsere Studie wurden sowohl Patienten mit als auch solche ohne Lymphödem aufgenommen, wohingegen die Vergleichsstudien nur Lymphödempatienten untersuchten. Die Patientenkollektive von Balzarini et al und Mellor et al waren mit 54,7 Jahren bzw. 59 Jahren im Vergleich älter als das unserer Studie, in welcher das durchschnittliche Alter lediglich 53,3 Jahre betrug.

Balzarini et al haben wie wir die ultrasonographische Untersuchung mit 10MHz vorgenommen. Mellor et al haben die Subcutis mit 7MHz und die Cutis mit 20MHz untersucht. Mellor et al behaupten, dass die Messung der Cutisdicke durch Niedrigfrequenzen oder reduzierte Auflösung ungenau gemessen wird und in der Regel einen zu hohen Wert ergibt. Van der Veen et al haben keine Angaben zur Frequenz des verwendeten Ultraschalls gemacht.

Die Studie von Mellor et al enthält keine Angaben über das Stadium des Lymphödems der untersuchten Patienten. Van der Veen et al und Balzarini et al haben nur Patienten mit ausgeprägten Lymphödem in ihre Studie aufgenommen: Van der Veen et al untersuchten nur Patienten mit einer Armdifferenz von  $\geq 2,5\text{cm}$ , während Balzarini et al nur Patienten im Stadium III untersuchten. Dies kann zu günstigeren Ergebnissen führen. Bei uns

hingegen ist die durchschnittliche Umfangdifferenz der Lymphödempatienten deutlich geringer: Die Umfangdifferenz der Oberarme betrug 0,88cm und die der Unterarme 0,59cm. Dabei sind wir der Empfehlung von Van der Veen et al gefolgt, in zukünftigen Studien mildere Lymphödemstadien zur Überprüfung zu untersuchen. (siehe 3.3.2 für Lymphödemverteilung)

In unserer Studie entspricht der Mittelwert der Cutis von Lymphödempatientinnen mit 1,31mm kontralateral am ehesten den Ergebnissen von Mellor et al. mit einer Cutisdicke von  $1,12\text{mm} \pm 0,14$  (Cutisdicke bei Van der Veen et al beträgt 3,1mm). Der Mittelwert der kontralateralen Subcutis bei Patienten mit Lymphödem betrug in unserer Studie 4,68mm und ist somit am ehesten mit den Ergebnissen von Van der Veen et al (Subcutisdicke: 4,8mm) vergleichbar, während die Subcutisdicke bei Mellor et al  $5,58 \pm 2,04\text{mm}$  betrug. Der Mittelwert der Cutis an der ipsilateralen Seite des Unterarms betrug 1,37mm und der der Subcutis 4,97mm. Mellor et al ermittelten für die Cutis an der ipsilateralen Seite des Unterarms einen Wert von  $1,97 \pm 1,00$  und für die Subcutis einen Wert von  $10,32 \pm 5,64\text{mm}$ . Van der Veen et al messen an gleicher Stelle für die Cutis 3,5mm und für die Subcutis 7,3cm. Für die Dicke der Subcutis findet man demnach in der Literatur deutlich höhere Werte als bei uns. Der Unterschied könnte zum einen darauf beruhen, dass die Teilnehmer bei Mellor et al adipöser waren. Allerdings kann dies nicht näher beurteilt werden, da die Studie keine Angaben zum BMI enthält. Darüber hinaus kommen sowohl der unterschiedliche Kompressionsdruck des Ultraschallkopfes als auch ein unterschiedlicher Einstellungswinkel als zusätzliche Möglichkeiten für die variierenden Ergebnisse in Betracht.

Der im Mann-Whitney-Test für die Subcutisdifferenz (ipsi- minus kontralateral) ermittelte p-wert von 0,135 ist deutlich niedriger als nach der Interimsanalyse ( $p=0,876$ ) jedoch ist er weiterhin hoch und daher nicht signifikant.<sup>6</sup> Die zu Beginn der Studie bestehende und auf der Literatur basierende Erwartung, einen deutlich kleineren p-Wert zu ermitteln, wurde somit nicht erfüllt. Demnach scheint die Subcutisdifferenz kein günstiger diagnostischer Faktor zu sein. Die Ergebnisse des p-Wertes anderer Studien hingegen sind signifikant: Mellor et al ermittelten einen p-Wert von 0,01 und bei Van der Veen et al betrug der p-Wert 0,000. Dies liegt möglicherweise daran, dass in diesen Studien Patienten mit ausgeprägteren



Lymphödemstadien untersucht wurden. Der p-Wert ist abhängig von der Anzahl der Patienten und könnte bei einem größeren Patientenkollektiv möglicherweise anders ausfallen. Daher könnte die deutlich kleinere Studienpopulation der Vergleichsstudien ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse sein.

Auch im Streudiagramm (siehe Abbildung 8) wird deutlich, dass die Korrelation zwischen der Subcutisdifferenz und der Umfangmessung sowohl an Unter- als auch an Oberarmen nur sehr schwach ist, was man an der unsystematischen gestreuten Verteilung der Punkte erkennen kann. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson von  $r=0,059$  bzw.  $r=0,133$  bestätigt dies. Auch im Punkte Plot (siehe Abbildung 5) ist zu erkennen, dass die Ergebnisse von Patientinnen ohne Lymphödem mit den Werten von Patienten in unterschiedlichen Lymphödemstadien überlappend und sehr ähnlich verteilt sind. Zum Teil liegen sogar negative Werte vor, d.h. dass die Subcutis des ödematösen Arms dünner ist als die der kontralateralen Seite.

Die geschätzte Fläche unter der ROC-Kurve(AUC) beträgt 0,556 bei einem 95%-Konfidenzintervall [0,481; 0,631](siehe Anhang 8.10.2.). Dies weist darauf hin, dass keine hohe diagnostische Güte hinsichtlich Sensitivität bzw. Spezifität für die ultrasonographisch ermittelte Subcutisdifferenz vorliegt. Die HSDM ist hinsichtlich Sensitivität und Spezifität jedoch signifikant für die Messung der Unterhaut ipsi- wie auch kontralateral ( $p<000$ ). Dass die Messung der Subcutis diagnostisch relevant ist, der Parameter Subcutisdifferenz jedoch nicht, könnte damit begründet werden, dass Patienten mit Lymphödem einen durchschnittlich höheren BMI haben und somit beidseitig eine dickere Subcutis aufweisen.

Keine der obigen Studien enthält Angaben zur Sensitivität oder zur Spezifität ihrer Ergebnisse. Somit ist ein Vergleich mit der vorhandenen Literatur nicht möglich.

#### **4.4.1. Sekundäre Fragestellungen**

##### **4.4.1.1. Besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der ultrasonographisch ermittelten Unterhautdickedifferenz und der klinischen Stadieneinteilung?**

Aufgrund der Ergebnisse der primären Fragestellung wurde auf die Ermittlung eines Schwellenwertes zur Stadieneinteilung verzichtet.

##### **4.4.1.2. Besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Armlymphödem und der Differenz der Mittelwerte der Umfangsmessung (ipsilateral minus kontralateral)?**

In der Literatur wird die Umfangsmessung zur Diagnostik des sekundären Lymphödems favorisiert und gehört zu der am häufigsten angewendeten Methode in der Lymphödemdiagnostik.<sup>2,30,61,62,68,79</sup> In unserer Studie sind die Berechnungen der Umfangdifferenz sowohl für Oberarm- als auch für Unterarmmessungen mit einem p-Wert von jeweils  $p=0,000$  bezüglich der diagnostischen Trennung des Lymphödems signifikant. In den ROC-Kurven, die die Spezifität und Sensitivität in Abhängigkeit zueinander darstellen, wird durch die geschätzte Fläche unter der Kurve (AUC) deutlich, dass sowohl für die Umfangdifferenz am Oberarm  $AUC=0,724$  bei einem 95% Konfidenzintervall (0,655; 0,792) als auch am Unterarm  $AUC=0,633$  bei einem 95% Konfidenzintervall (0,558; 0,708) eine gute Kombination von Sensitivität und Spezifität vorliegt. Der Einsatz der Umfangmessung in der Diagnostik des Lymphödems kann daher empfohlen werden.

In unserer Studie war der Mittelwert der Umfangdifferenz der Oberarme bei Patienten mit Lymphödem größer (0,88cm) als bei Patienten ohne Lymphödem (0,02cm). Dies gilt auch für den Unterarm: Patienten mit Lymphödem wiesen eine Umfangsdifferenz von 0,59cm auf, wobei Patienten ohne Lymphödem lediglich eine Differenz von 0,05cm aufwiesen. Bei Mellor et al<sup>52</sup> wurde für die Umfänge am Unterarm ipsilateral ein Mittelwert von  $28,6\pm 4,7$ cm und kontralateral von  $23,7\pm 2,3$ cm ( $p=0,009$ ) festgestellt. In unserer Studie betrug der Mittelwert der Oberarmumfangsmessung bei Patientinnen mit Lymphödem ipsilateral 29,68cm und kontralateral 28,81cm. Der Mittelwert für die Unterarmmessung betrug bei diesen Patientinnen 26,70cm ipsilateral und 26,11cm kontralateral. Unsere

Ergebnisse sind demnach weniger eindeutig als die von Mellor et al.<sup>52</sup> Hierbei ist zu berücksichtigen, dass Mellor et al.<sup>52</sup> die Umfänge mittels Perometer bestimmt und damit einen anderen Referenztest verwendet haben. Die Umfangdifferenz ist generell schwer mit Ergebnissen in der Literatur zu vergleichen, da die Rohwerte häufig nicht genannt werden, sondern direkt nach Umfangdifferenzgrenzwerten bewertet oder in Stadien eingeteilt werden.<sup>15,32,40,41,46,58,59,62,88</sup> Des Weiteren variiert die Lokalisation der verwendeten Messpunkte und verhindert somit einen direkten Vergleich der Studien: Karges et al messen alle 4cm,<sup>39</sup> Norman et al und Bland et al messen an 7 Stellen,<sup>17,58</sup> Paci et al an 6 Punkten am Oberarm und Harris et al an 4 Punkten.<sup>32,59</sup>

#### **4.4.1.3. Besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der ultrasonographischen Subcutisdifferenz und der Differenz der Umfangsmessung bei Patientinnen mit Armlymphödem?**

In der statistischen Analyse konnte kein enger statistischer Zusammenhang zwischen der Subcutisdifferenz und der Umfangdifferenz nachgewiesen werden (am Oberarm  $r=0,133$  und am Unterarm  $r=0,059$ ; siehe Abbildung 8). Mellor et al.<sup>52</sup> konnten hingegen in ihrer Studie zeigen, dass die ultrasonographisch ermittelte Dicke sowohl der Cutis ( $r=0,95$ ;  $p=0,00003$ ) als auch der Subcutis ( $r=0,84$ ;  $p=0,002$ ) mit dem Schweregrad des Lymphödems korreliert, wobei der Schweregrad anhand der Umfangsmessung bestimmt wurde.

#### **4.4.1.4. Besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Armlymphödem und der standardisiert erhobenen selbstberichteten Armsymptomatik der Patientinnen?**

Die selbstberichteten Symptome wurden mittels validiertem EORTC-QLQ-C30+BR23 Lebensqualitätfragebogen ermittelt.<sup>1,25</sup> Von 274 Patientinnen haben 6 für die Armscore- bzw. 7 für die Brustscoreberechnung ihren Fragebogen nicht oder unvollständig ausgefüllt. Demnach ist die Compliance der Studienteilnehmer in unserer Studie als insgesamt positiv zu bewerten.

In anderen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die subjektiv berichteten Symptome stark mit den objektiven Ergebnissen aus klinischer Untersuchung und Umfangsmessungen korrelieren.<sup>82</sup> Dennoch ist bei der Bewertung der Ergebnisse zu berücksichtigen, dass die Einschätzung der von den Patientinnen berichteten Symptome subjektiv ist.

Der Arm-Score von Patientinnen mit Lymphödem war mit 49,94 (Spannweite 1-100; Standardabweichung 27,05) deutlich niedriger als der von Patientinnen ohne Lymphödem (Arm-Score 72,65; Spannweite 1-100; Standardabweichung 22,93). Lediglich 42 (47,7%) der insgesamt 88 Patientinnen mit diagnostiziertem Lymphödem erreichen einen Arm-Score über 50 und 45 (51,1%) Patientinnen einen Arm-Score weniger als 50, wobei ein Score von <50 bei den Autoren als klinisch nicht akzeptabler Zustand gilt.<sup>4</sup> Auch der Brust-Score von Patientinnen mit Lymphödem war mit 59,13 (Spannweite 1-100; Standardabweichung 28,12) deutlich niedriger als der von Patientinnen ohne Lymphödem (Brust-Score 70,90; Spannweite 1-100; Standardabweichung 24,30). Bei mit Lymphödem diagnostizierten Patientinnen erreichten lediglich 60,2% (n=53) einen Brust-Score über 50 und 39,8% (n=35) einen Brust-Score unter 50.

Das Lymphödem und die von den Patientinnen selbst berichtete Armsymptomatik wiesen mit einem p-Wert von  $p < 0,000$  für den Arm-Score und  $p < 0,001$  für den Brust-Score einen signifikanten Zusammenhang auf. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Patientinnen mit Lymphödem eine niedrigere Lebensqualität haben als Patientinnen ohne Ödem, verursacht z.B. durch erhöhte Armmorbidität.

Die Ergebnisse der Lebensqualität sind nicht direkt mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar, da unterschiedliche Instrumente zur Ermittlung der Lebensqualität eingesetzt wurden, darunter selbst-konstruierte Fragebögen<sup>9</sup> und subjektive Bewertungsskalen mit schlechter Reliabilität und Validität zur Messung der Lebensqualität.<sup>68</sup> Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen gilt als valides Messinstrument, wird jedoch nur von wenigen Autoren verwendet.<sup>1,2,25,68</sup> Albert et al setzten den Fragebogen in ihrer Studie ein und stellten fest, dass frühzeitige Einschränkungen der Armfunktion (Arm-Score <50) 3-6 Monate nach Therapie ein guter Prädiktor für spätere Armmorbidität ist.<sup>4</sup>

#### **4.4.1.5. Besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Armlymphödem und BMI?**

Der durchschnittliche BMI der weiblichen deutschen Bevölkerung liegt laut statistischem Bundesamt bei 24,8, der durchschnittliche BMI deutscher Frauen im Alter zwischen 50-55 Jahren liegt bei 25,5.<sup>80</sup> Demzufolge ist der in der Studie festgestellte durchschnittliche BMI von 26,6 um 1,8 Prozentpunkte höher als der deutscher Frauen bzw. um 1,1% Punkte höher als der deutscher Frauen im Alter zwischen 50-55 Jahren.

Der BMI wurde in anderen Studien als Risikofaktor für die Entwicklung eines sekundären Lymphödems identifiziert.<sup>15,21,52,62,86</sup> Zum Beispiel stellten Mellor et al fest, dass Patienten ohne Lymphödem mit einem BMI von 25,26 deutlich weniger adipös sind als Patienten mit diagnostiziertem Lymphödem (BMI=28,17).<sup>52</sup> In unser Analyse konnten diese Ergebnisse bestätigt werden: Der Mittelwert des BMI der Patientinnen ohne Lymphödem betrug 25,91 und war damit deutlich kleiner als bei Patientinnen mit diagnostiziertem Lymphödem (BMI=28,10).

Zwischen der Erkrankung am Lymphödem und dem BMI wurde ein signifikanter Zusammenhang ( $p < 0,001$ ) festgestellt. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass ein erhöhter BMI bei der Entwicklung eines Lymphödems eine entscheidende Rolle spielt. Sie widerlegen damit die Ergebnisse von Bennett Britton et al, die den BMI als Risikofaktor ausschließen.<sup>14</sup>

Es bleibt allerdings zu klären, ob ein erhöhtes Gewicht an sich bereits das Risiko eines Lymphödems erhöht oder ob dies erst durch eine Gewichtszunahme nach Therapiebeginn hervorgerufen wird. So konnten Petrek et al zuvor einen signifikante Zusammenhang zwischen dem Lymphödem und einer Gewichtszunahme von ( $p = 0,02$ ) nachweisen.<sup>62</sup> Diese Hypothese sollte in zukünftigen Studien untersucht werden. Dazu ist es notwendig, das Gewicht der Patientinnen sowohl prä- als auch postoperativ zu dokumentieren.

#### **4.4.1.6. Lassen sich zusätzliche Faktoren aus der Anamnese und der klinisch-ärztlichen Untersuchung beschreiben, die bei Patientinnen mit sekundärem Armlymphödem auftraten?**

In unserer Studie wurde festgestellt, dass Patientinnen mit Armlymphödem eine erhöhte Arm-Morbidität aufweisen, das heißt häufiger von Schmerzen, Spannungs- bzw. Schweregefühl im Arm und Einschränkung der Armfunktion betroffen sind. Auch das Arbeitsleben und das gesellschaftliche Leben sind häufiger eingeschränkt als bei Patientinnen ohne Armlymphödem. Diese Faktoren beeinflussen die Lebensqualität negativ. Insgesamt klagten 33,6% (n=92) der insgesamt 274 Patientinnen über Schmerzen. Von den 88 mit Lymphödem diagnostizierten Patientinnen gaben 52,3% (n=46) Schmerzen an. Schmerz  $\geq 4$  auf der VAS hatten 49 der Patientinnen, von denen 53,1% gleichzeitig an einem Lymphödem erkrankt waren. Daraus lässt sich schließen, dass Patienten mit einem Armlymphödem nicht nur häufiger unter Schmerzen leiden sondern auch häufiger von ausgeprägten Schmerzen (Schmerzskala  $\geq 4$ ) betroffen sind als Patientinnen ohne Lymphödem.

Des Weiteren hatten Patientinnen mit Lymphödem deutlich häufiger Spannungs- (54 Patientinnen; 61,36%) bzw. Schweregefühl (38 Patientinnen; 43,18%) im Arm als Patientinnen ohne Lymphödem (mit Spannungsgefühl 41 Patientinnen; 22,04% und mit Schweregefühl 20 Patientinnen; 10,75%). (siehe Kapitel 3.3.4.6.2.)

Eine Einschränkung der Armfunktion wurde nur bei wenigen Patientinnen festgestellt: Drei Patientinnen waren nicht in der Lage den Nacken- bzw. Schürzengriff auszuführen. Jedoch hatten alle Patientinnen, die den Nackengriff nicht ausführen konnten, und zwei der Patientinnen, die den Schürzengriff nicht durchführen konnten, ein Armlymphödem.

In der Patientinnengruppe, die Einschränkungen bezüglich ihres Arbeitslebens bzw. gesellschaftlichen Lebens angaben, waren Patientinnen mit Lymphödem überproportional vertreten: Von den 23 Patientinnen mit eingeschränkter Teilnahme am Freizeitleben waren 15 (65,2%) gleichzeitig am Lymphödem erkrankt. Von 60 Patientinnen mit Einschränkungen bezüglich ihres Arbeitslebens litten 35 (58,3%) zur gleichen Zeit am Lymphödem.

Wie bereits in Kapitel 4.4.1.4. diskutiert weisen die Ergebnisse der selbst berichteten Armsymptomatik darauf hin, dass Patientinnen mit Lymphödem eine niedrigere Lebensqualität haben als Patientinnen ohne Ödem, was vor allem durch die erhöhte Armmorbidität verursacht wird. Die in diesem Kapitel beschriebenen Faktoren unterstützen diese Hypothese.

Unsere Ergebnisse bestätigen damit andere Autoren, die sich mit der Einschränkung der Lebensqualität beschäftigt haben und feststellten, dass die Erkrankung am Armlymphödem die Lebensqualität senkt und demnach ein sozialmedizinisches Problem darstellt.<sup>56,78,85</sup> Zusätzlich wird konstatiert, dass die Lebensqualität von Patientinnen mit Lymphödem durch eine erhöhte psychische Morbidität eingeschränkt wird, da das Lymphödem die Patientin ständig an die Krebserkrankung erinnert und so die Angst vor einem Rezidiv erhöht.<sup>43,49,61,85</sup> Der Aspekt der psychischen Morbidität wurde im Rahmen unserer Studie nicht untersucht.

#### **4.4.1.7. Welche Konsequenzen ergeben sich aus den Studienergebnissen für die praktische Anwendung in der Nachsorge von Patientinnen mit Brustkrebs?**

Die Lebensqualität der Patientinnen nach Brustkrebstherapie ist ein Thema, welches bisher deutlich vernachlässigt wurde.<sup>11,61,62</sup> Dabei sollte die Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität neben der Vermeidung von Rezidiven den höchsten Stellenwert haben, da bei steigender Überlebenszeit für die Patientin nicht nur das Überleben an sich, sondern auch die Lebensumständen von großer Bedeutung sind.<sup>26,76,78</sup> Die Früherkennung des Lymphödems sollte in die Nachsorge bei Brustkrebspatienten integriert werden. Es sollte möglichst präoperativ oder vor stationärer Entlassung mit der Bestimmung eines Baseline-Status begonnen werden.<sup>2,9,26,61,62,82</sup> Wir empfehlen - wie bereits im regionalen Konsensus beschrieben<sup>2,76</sup> - , im Rahmen der Nachsorge ein Screening mit Hilfe eines validierten Fragebogens (z.B. EORTC-QLQ-C30+BR23) zur Ermittlung der Lebensqualität zur Risikogruppenidentifizierung einzuführen.<sup>2,4,13,76,82,89</sup> Hierdurch wäre eine Früherkennung erhöhter Armmorbidität und somit eine zeitnahe Therapie mit besserer Prognose möglich.<sup>62,76,82</sup>

Des Weiteren wird eine Verbesserung der Lymphödemediagnostik empfohlen. Durch frühzeitige akkurate Diagnostik und Behandlung, unter anderem durch rechtzeitige Einleitung rehabilitativer Maßnahmen, werden

Langzeitfolgen reduziert.<sup>17,48,61,67</sup> Aus wirtschaftlicher und gesundheitsökonomischer Sicht des Gesundheitssystems besteht ein erhebliches Interesse daran, die hohen Kosten der Langzeitfolgeschäden durch Brustkrebs mittels Früherkennung zu minimieren.<sup>37,56</sup> Derzeit werden 30% aller Rentenanträge im Bereich des Deutschen Rentenversicherung Bund von Patientinnen mit Brustkrebs aufgrund eines Lymphödems beantragt.<sup>76</sup> In unserer Studie waren 88 Patientinnen an einem Lymphödem erkrankt. Hiervon waren 77 (87,5%) Patientin im Stadium I. 35 (39,8%) der 88 Patientinnen mit Armlymphödem gaben Einschränkungen bezüglich ihres Arbeitslebens an. Hiervon hatten 28 Patientinnen ein Lymphödem im Stadium I. So wird deutlich, dass das Armlymphödem bereits im Stadium I gravierende Auswirkungen auf die Armmorbidität hat. In den frühen Stadien des Armlymphödems ist die Erkrankung mit größtem Erfolg therapierbar.<sup>20, 61,82</sup>



## 5. Schlussfolgerung

Die Differenz der ultrasonographisch ermittelten Subcutisdicke (ipsilateral minus kontralateral) zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zum Lymphödem (p-wert  $p = 0,135$ ). Demnach konnte die Alternativhypothese, dass die Subcutisdickendifferenz ein günstiger Faktor zur diagnostischen Trennung ist, nicht bestätigt werden. Unseren Ergebnissen zufolge kann der Ultraschall nicht als valide Messmethode empfohlen werden. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Verblindung in unserer Studie nicht gegeben ist und damit ein grundlegender Fehler vorliegt, der die Aussagekraft unserer Ergebnisse limitiert. Des Weiteren wurden in unserem Patientenkollektiv überwiegend Patientinnen mit Lymphödem im Stadium 1 untersucht. Deswegen bleibt weiterhin offen, ob der Ultraschall in Zukunft einen Beitrag zur Diagnostik des sekundären Lymphödems leisten kann.

Die wichtigsten Ergebnisse:

Zwischen der von Patientinnen in einem Fragebogen selbstberichteten Symptomatik und dem Armlymphödem wurde ein signifikanter Zusammenhang festgestellt (p-Wert von  $p < 0,000$  für den Arm-Score und  $p < 0,001$  für den Brust-Score). Die ROC-Kurven sowohl für Arm-Score als auch für Brust-Score zeigen, dass die standardisiert erhobene Armsymptomatik eine hohe Sensitivität oder Spezifität besitzt.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Patientinnen mit Armlymphödem eine niedrigere Lebensqualität haben als Patientinnen ohne Ödem. In unserer Studie wurde festgestellt, dass Patientinnen mit Armlymphödem bereits im Stadium 1 häufiger von Schmerzen, Spannungs- bzw. Schweregefühl im Arm und Einschränkung der Armfunktion betroffen sind als Patientinnen ohne Armlymphödem. Sie weisen somit eine erhöhte Arm-Morbidität auf. Auch das Arbeitsleben und das gesellschaftliche Leben sind häufiger eingeschränkt.

Wir empfehlen daher die Früherkennung des Lymphödems in die Nachsorge der Brustkrebspatienten zu integrieren und ein Screening mit Hilfe eines validierten Fragebogens (z.B. EORTC-QLQ-C30+BR23) zur Ermittlung der Lebensqualität einzuführen. Hierdurch wäre eine Früherkennung erhöhter Arm-morbidität und somit eine zeitnahe Therapie mit besserer Prognose möglich. Kosten für das Gesundheitssystem könnten somit langfristig reduziert werden. Das Problem des sekundären Lymphödems

bleibt mit einer Inzidenz von 32,1% weiterhin von großer medizinischer Bedeutung.

Des Weiteren wurde festgestellt, dass die Berechnung der Umfangsdifferenz zur diagnostischen Trennung des Lymphödems sowohl für Oberarm- als auch für Unterarmmessungen mit einem p-Wert von jeweils  $p = 0,000$  nach Mann-Whitney-Test signifikant ist. Die Ergebnisse der ROC-Kurven weisen darauf hin, dass eine gute Kombination von Sensitivität und Spezifität vorliegt. Die Korrelation der ultrasonographisch ermittelten Subcutisdifferenz und der Differenz der Umfangsmessungen der Unterarme besitzt wiederum keinen engen Zusammenhang (Korrelationskoeffizient nach Pearson  $r = 0,059$ ).

Der BMI wurde in unserer Studie als Risikofaktor für die Entwicklung eines sekundären Lymphödems nach einem Mammakarzinom identifiziert. Das Lymphödem und der BMI wiesen einen signifikanten Zusammenhang ( $p < 0,001$ ) auf. Es bleibt allerdings zu klären, ob erst die Gewichtszunahme nach Therapiebeginn oder bereits ein erhöhtes Gewicht das Risiko, an einem Lymphödem zu erkranken, steigert.

## 6. Zusammenfassung

Das sekundäre Lymphödem ist eine der häufigsten Komplikationen nach Therapie des Mammakarzinoms. Die wissenschaftliche Lage zur Diagnostik des Lymphödems ist schlecht. Die Erkrankung an einem Lymphödem bringt regelmässig erhebliche Langzeitfolgen, wie die Einschränkung der Lebensqualität in nahezu allen Lebensbereichen, mit sich. Daher sind frühzeitige Diagnosestellung und Therapiebeginn unabdingbar.

Die primäre Fragestellung war, ob das Verfahren der ultrasonographischen Subcutisdifferenzmessung ausreichend diagnostische Güte besitzt und gegebenenfalls zur Stadieneinteilung des Lymphödems anhand eines ermittelten Schwellenwertes dienen kann. Als sekundäre Fragestellung wurde der Einfluss weiterer klinischer und anamnestischer Faktoren auf die Entwicklung eines Armlymphödems untersucht.

In unserer prospektiven Multicenterstudie wurden ultrasonographische Untersuchungen an beiden Unterarmen bei 274 Patientinnen im Zeitraum von 02.05.2006 bis zum 17.01.2007 vergleichend durchgeführt. Die Subcutisdicke wurde als primärer Endpunkt mittels Mann-Whitney-U-Test, ROC-Kurven und Korrelationskoeffizient nach Pearson bei einem Signifikanzniveau von 5% analysiert. Zusätzlich aufgenommene Variablen wurden per Mann-Whitney-Test analysiert und deskriptiv ausgewertet.

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Subcutisdifferenz und dem Armlymphödem festgestellt werden: Für die Alternativhypothese bezüglich der Subcutisdifferenz als trennender Faktor wurde ein p-Wert von 0,135 ermittelt. Die ROC-Kurven, mit einer geschätzten Fläche unter der Kurve von 0,556 mit einem 95%-Konfidenzintervall (0,481; 0,631), weisen auf einen Mangel an diagnostischer Güte hinsichtlich Sensitivität und Spezifität hin. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson für den Zusammenhang zwischen Subcutisdifferenz und Unter- bzw. Oberarmumfangsdifferenz betrug  $r=0.059$  bzw.  $r=0,133$ .

Für den Zusammenhang zwischen Lymphödem und Umfangmessung wurde sowohl bezüglich der Oberarm- als auch der Unterarmmessungen ein p-Wert von  $p=0,000$  nach Mann-Whitney-Test bestimmt. Für den Zusammenhang zwischen Lymphödem und BMI wurde ein p-Wert von  $p<0,001$  errechnet.

Die von den Patientinnen per Fragebogen ermittelte selbstberichtete Armsymptomatik wiesen einen signifikanten Zusammenhang zum Lymphödem auf (p-Wert von  $p < 0,000$  für den Arm-Score und  $p < 0,001$  für den Brust-Score). Anamnese und klinische Untersuchung zeigten, dass Patientinnen bereits mit Armlymphödem im Stadium I eine niedrigere Lebensqualität haben als Patientinnen ohne Ödem. Auch das Arbeitsleben und das gesellschaftliche Leben sind häufiger eingeschränkt.

Die Differenz der Subcutisdicke ist unseren Ergebnissen zufolge kein günstiger Faktor zur diagnostischen Trennung. Somit konnten die vielversprechenden Ergebnisse von Balzarini et al<sup>12</sup>, Mellor et al<sup>52</sup> und Van der Veen et al<sup>86</sup> in unserer Studie nicht bestätigt werden. Der BMI hingegen konnte als Risikofaktor für die Entwicklung eines sekundären Armlymphödems identifiziert werden. Die Armumfangmessungen und die von den Patientinnen selbstberichtete Symptomatik weisen jeweils einen signifikanten Zusammenhang zum Lymphödem auf und es wird empfohlen beides zukünftig zur Früherkennung des Lymphödems in die Nachsorge der Brustkrebspatientinnen zu integrieren.

Schlüsselwörter: Brustkrebs, Lymphödem, Ultraschall, Lebensqualität, diagnostische Wertigkeit, Sensitivität, Spezifität

## 7. Literatur

1. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. The European organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993;85(5): 365-376.
2. Albert U, Seifert U, Heim M. Lymphödem bei Mammakarzinom: Regionale Konsensus-Empfehlungen zum postoperativen Management, Prävention, Therapie und Nachsorge. GebFra 2005; 65: 955-965.
3. Albert US, Altland H, Duda V et al. 2008 update of the guideline: early detection of breast cancer in Germany. J Cancer Res Clin Oncol. 2009 Mar;135(3):339-54. Epub 2008 Jul 26.
4. Albert US, Koller M, Kopp I et al. Early self-reported impairments in arm functioning of primary breast cancer patients predict late side effects of axillary lymph node dissection: results from a population-based cohort study. Breast Cancer Res Treat. 2006 Dec;100(3):285-92. Epub 2006 May 20.
5. Albert US, Koller M, Lorenz W et al. Quality of life profile: from measurement to clinical application. Quality Circle. Breast. 2002 Aug;11(4):324-34.
6. Albert US, Stibane A, Barth J et al. Ultrasonographische Hautschichtendickenmessung zur Diagnostik des Armlymphödems bei Patientinnen mit Mammakarzinom: Interimsanalyse einer Multicenterstudie. Phys Med Rehab Kuror 2010; 20: 158-163.
7. Alexander H, Miller DL. Determining skin thickness with pulsed ultrasound. J Invest Dermatol 1979; 72:17-9.
8. Armer J, Fu MR. Age differences in post-breast cancer lymphedema signs and symptoms. Cancer Nurs. 2005 May-Jun; 28(3):200-7.
9. Armer JM, Radina ME, Porock D. Predicting breast cancer-related lymphedema using self-reported symptoms. Nurs Res. 2003 Nov-Dec; 52(6):370-9.
10. Armer JM, Stewart BR. A comparison of four diagnostic criteria for lymphedema in a post-breast cancer population. Lymphat Res Biol. 2005;3(4):208-17.

11. Badger C, Preston N, Seers K et al. Physical therapies for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;(4):CD003141.
12. Balzarini A, Milella M, Civelli E et al. Ultrasonography of arm edema after axillary dissection for breast cancer: a preliminary study: *Lymphology* 2001; 34: 152-5.
13. Baumeister R, Berens von Rautenfeld H, Bräutigam P et al. AWMF Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Gliedmaßen Lymphödeme. Leitlinie der Gesellschaft deutschsprachiger Lymphologen. 2000; AWMF Leitlinien-Register Nr. 058/001.
14. Bennett Britton TM, Purushotham AD. Understanding breast cancer-related lymphoedema. *Surgeon*. 2009; Apr;7(2):120-4.
15. Bertelli G, Venturini M, Forno G et al., Conservative treatment of post-mastectomy lymphedema: a controlled, randomised trial. *Ann Onco*, 1991; Sep 2 (8): 575-578.
16. Bertelli G, Venturini M, Forno G et al. An analysis of prognostic factors in response to conservative treatment of postmastectomy lymphedema. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175:455-60.
17. Bland KL, Perczyk R, Du W et al., Can a practicing surgeon detect early lymphedema reliably? *American Journal of surgery* 2003; 186 (5): 509-513.
18. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. BMJ*. 2003 Jan 4;326(7379):41-4.
19. Brenner H, Stegmaier C, Ziegler H. Verbesserte Langzeitüberlebensraten von Krebspatienten. Die unterschätzten Fortschritte der Onkologie. *Dtsch Arztebl* 2005; 102:2628-2633.
20. Brorson H, Ohlin K, Olsson G et al. Breast cancer-related chronic arm lymphedema is associated with excess adipose and muscle tissue. *Lymphat Res Biol*. 2009;7(1):3-10.
21. Clark B, Sitzia J, Harlow W. Incidence and risk of arm oedema following treatment for breast cancer: a thress-year follow-up study. *Q J Med* 2005; 98: 343-8.
22. Dayangac M, Makay O, Yeniay L et al. Precipitating factors for lymphedema following surgical treatment of breast cancer: implications

- for patients undergoing axillary lymph node dissection. *Breast J.* 2009 Mar-Apr;15(2):210-1.
23. de Rigal J, Escoffier C, Querleux B et al. Assessment of aging of the human skin by in vivo ultrasonic imaging. *J Invest Dermatol* 1989; 93: 621-5.
  24. Doldi SB, Lattuada E, Zappa MA et al. Ultrasonography of extremity lymphedema. *Lymphology* 1992; 25:129-33.
  25. EORTC Breast Cancer Cooperative Group (2000) Manual for clinical research and treatment in breast cancer, 4th edn. Excerpta Medica, Almere, Netherlands.
  26. Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA et al. Arm edema in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Jan 17;93(2):96-111.
  27. Filippetti M, Santoro E, Graziano F et al. Modern therapeutic approaches to postmastectomy brachial lymphedema. *Microsurgery* 1994; 15: 604-10.
  28. Fornage B, McGavran M, Duvic M. Imaging of the skin with 20MHz ultrasound. *Radiology* 1993; 189:69-76.
  29. Gerber L, Lampert M, Wood C et al. Comparison of pain, motion and edema after modified radical mastectomy vs. Local excision with axillary dissection and radiation. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 21(2): 139-145.
  30. Gerber LH. A review of measures of lymphedema. *Cancer.* 1998 Dec 15;83 (12 Suppl American):2803-4.
  31. Gniadecka M, Serup J, Sondergaard J. Age-related diurnal changes of dermal oedema: evaluation by high-frequency ultrasound. *Br J Dermatol* 1994; 131: 849-55.
  32. Harris SR, Hugi MR, Olivetto IA et al., Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 11. Lymphedema. *CMAJ* 2001; 164(2): 191-199.
  33. Hayes SC, Janda M, Cornish B et al. Lymphedema after breast cancer: Incidence, risk factors, and effect on upper-body function. *J Clin Oncol* 2008 Jul 20;26(21):3536-42.
  34. Herd-Smith A, Russo A, Muraca MG, Del Turco MR, Cardona G. Prognostic factors for lymphedema after primary treatment of breast carcinoma. *Cancer.* 2001 Oct 1;92(7):1783-7.

35. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Deutsche Krebsgesellschaft e.V.und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe;1. Aktualisierung 2008. 2008 by W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Industriestraße 1, D-82110 Germering/München. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html> (letzter Zugriff am 17.04.2011)
36. Irwig L, Bossuyt P, Glasziou P et al. Evidence base of clinical diagnosis: Designing studies to ensure that estimates of test accuracy are transferable. *BMJ* 2005; 324: 669-71.
37. Jungkunz W, Wörmann P, Gatzemberger R. Ambulante Betreuung lymphologischer Patienten. *LymphForsch* 2001; 5 (2); 84-93.
38. Kann P, Zawalski R, Piepkorn B et al. Validation of a mechanical method for measuring skin thickness: relation to age, body mass index, skin thickness determined by ultrasound, and bone mineral density. *Exp. Clin Endocrinol* 1995; 103: 113-8.
39. Karges JR, Mark BE, Stikleather SJ et al. Concurrent Validity of Upper-Extremity Volume estimates: Comparison of Calculated Volume Derived From Girth Measurements and Water Displacement *Phys Ther* 2003 83: 134-145.
40. Keramopoulos A, Tsionou C, Minaretzis D et al. Arm morbidity following treatment of breast cancer with total axillary dissection: a multivariate approach *Oncology* 1993 50:445-449.
41. Kiel KD, Rademacker AW. Early-stage breast cancer: arm edema after wide excision and breast irradiation. *Radiology* 1996;198(1):279-283.
42. Kocak Z, Overgaard J. Risk factors of arm lymphedema in breast cancer patients. *Acta Oncol.* 2000;39(3):389-92. Danish Cancer Society, Department of Experimental Clinical Oncology, Aarhus University Hospital.
43. Krishnan L, Stanton AL, Collins CA et al. Form or function? Part 2. Objective cosmetic and functional correlates of quality of life in women treated with breast-conserving surgical procedures and radiotherapy. *Cancer*. 2001 Jun 15;91(12):2282-7.
44. Kwan W, Jackson J, Weir L et al., Chronic arm morbidity after curative breast cancer treatment: Prevalence and impact on quality of life. *J Clin Oncol.* 2002 Oct 15;20(20):4242-8.



45. Lawenda BD, Mondry TE, Johnstone PA. Lymphedema: a primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. *CA Cancer J Clin.* 2009 Jan-Feb;59(1):25-6.
46. Lin PP, Allison DC, Wainstock J et al. Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients. *Clin Oncol* 1993 11(8): 1536-1544.
47. Logan V. Incidence and prevalence of lymphoedema: a literature review. *J Clin Nurs.* 1995 Jul;4(4):213-9.
48. Loudon L, Petrek J. Lymphedema in women treated for breast cancer. *Cancer Pract.* 2000 Mar-Apr;8(2):65-71.
49. Maunsell E, Brisson B, Deschness L. Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. *Can J Surg* 1993, 36(4): 315-320.
50. Megens AM, Harris SR, Kim-Sing C et al. Measurement of upper extremity volume in women after axillary dissection for breast cancer. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001 Dec;82(12):1639-44.
51. Meijer RS, Rietman JS, Geertzen JH et al. Validity and intra- and interobserver reliability of an indirect volume measurements in patients with upper extremity lymphedema. *Lymphology.* 2004 Sep;37(3):127-33.
52. Mellor R, Bush N, Stanton A et al. Dual-frequency ultrasound examination of skin and subcutis thickness in breast cancer related lymphedema. *Breast J* 2004; 10: 496-503.
53. Morrell RM, Halyard MY, Schild SE et al. Breast cancer-related lymphedema. *Mayo Clin Proc.* 2005 Nov;80(11):1480-4.
54. Mortimer PS. The pathophysiology of lymphedema. *Cancer.* 1998 Dec 15;83(12 Suppl American):2798-802.
55. Moseley A, Piller N. Reliability of bioimpedance spectroscopy and tonometry after breast conserving cancer treatment. *Lymphat Res Biol.* 2008;6(2):85-7.
56. Neuhüttler S, Brenner E. Beitrag zur Epidemiologie des Lymphödems. *Phlebologie* 2006 35 (4): 181-187.
57. Norman SA, Localio AR, Potashnik SL et al. Potashnik. Lymphedema in Breast Cancer Survivors: Incidence, Degree, Time Course, Treatment, and Symptoms. *J of clin oncol* 27 (3): 390.(2009).
58. Norman SA, Erikson HA et al., Development and Validation of a Telephone Questionnaire to Characterize Lymphedema in Women Treated for Breasts Cancer *Phy Ther*; 81 (6): 1192-1205 .

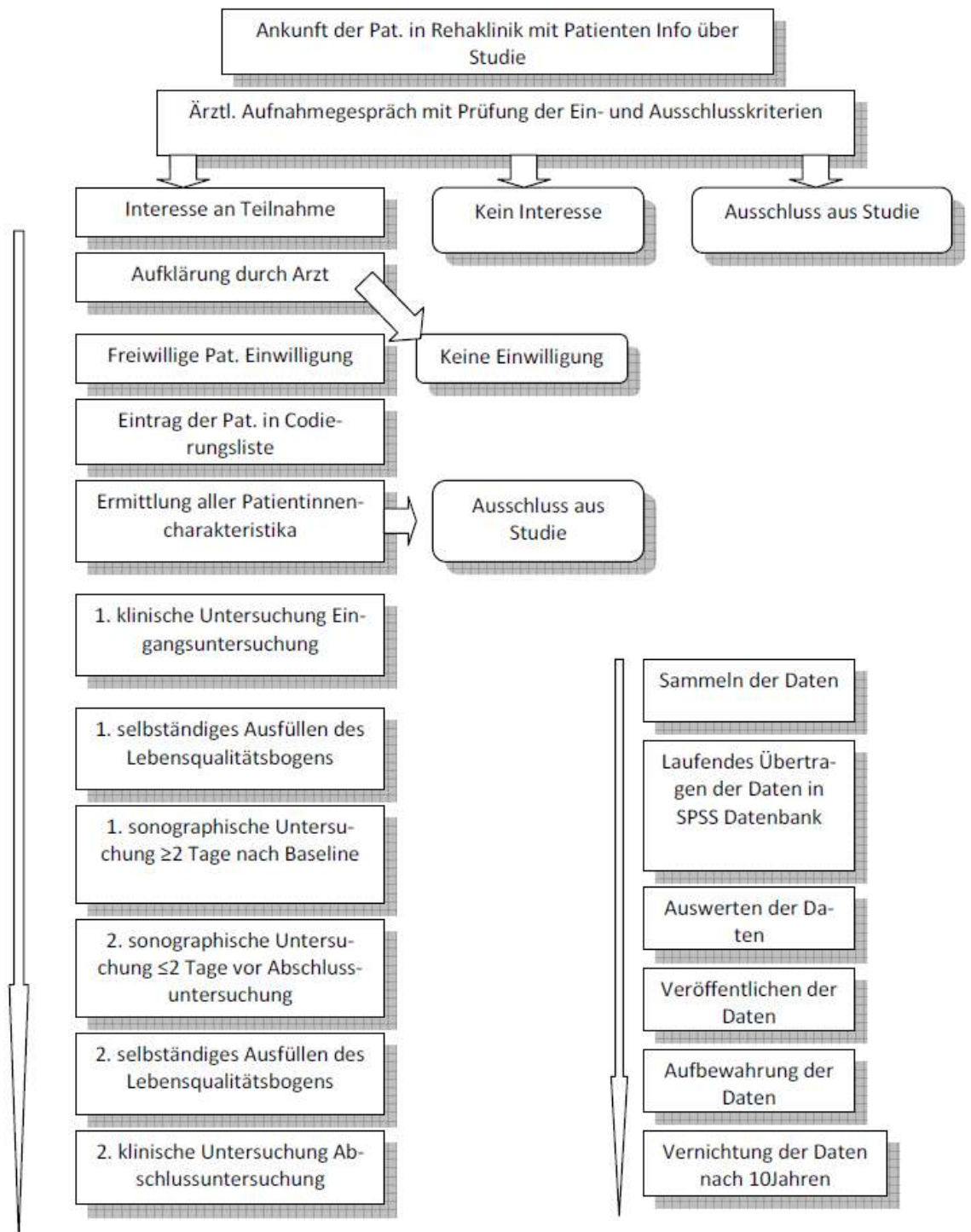
59. Paci E, Cariddi A, Barchelli A et al. Long-term sequelae of breast cancer surgery Tumori 1996 82: 321-324.
60. Petrek J, Heelan M. Incidence of breast carcinoma-related lymphedema. Cancer 1998; 83: 2776-81.
61. Petrek JA, Pressman PI, Smith Ra. Lymphedema: Current Issues in Research and Management. CA Cancer J Clin 2000 Sep-Oct; 50: 292-307.
62. Petrek JA, Senie RT, Peters M et al. Lymphoedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. Cancer 2001; 92: 1368-77.
63. Philipps B, Sackett D, Badenoch D et al. Level of Evidence and Grade of Recommendation. Oxford: Centre of Evidence Based Medicine, Oxford 2001 (Dt. autorisierte Übersetzung: Schlömer G. FR Gesundheit, Universität Hamburg).
64. Phillips B, Ball C, Sackett D. Since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (2001). <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. (Letzter Zugriff am 17.04.2011)
65. Querleux B, Lévêque JL, de Rigal J. In vivo cross-sectional ultrasonic imaging of human skin. Dermatologica 1988; 177: 332-7.
66. Ridner SH, Dietrich MS, Deng J et al. Bioelectrical impedance for detecting upper limb lymphedema in nonlaboratory settings. Lymphat Res Biol. 2009;7(1):11-5.
67. Ridner SH, Montgomery LD, Hepworth JT et al. Comparison of upper limb volume measurement techniques and arm symptoms between healthy volunteers and individuals with known lymphedema. Lymphology 2007 Mar;40(1):35-46.
68. Rietman J, Dijkstra P, Hoekstra H et al. Late morbidity after treatment of breast cancer in relation to daily activities and quality of life: asystematic review. Eur J Surg Oncol 2003; 29:229-238.
69. Robert Koch Institut und das statistische Bundesamt. Dr. Cornelia Lange, Dr. Thomas Ziese. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Brustkrebs Heft 25 Mai 2006.
70. Robert Koch Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (<http://www.rki.de>) Krebs in Deutschland 2005 – 2006 Häufigkeiten und Trends. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der

- epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 7. überarbeitete Auflage, 2010.
71. Rockson SG. Addressing the unmet needs in lymphedema risk management. *Lymphat Res Biol.* 2006 Spring;4(1):42-6.
  72. Sackett D, Haynes R. Evidence base of clinical diagnosis: The architecture of diagnostic research. *BMJ* 2005; 324: 539-41.
  73. Sander AP, Hajer NM, Hemenway K et al. Upper-extremity volume measurements in women with lymphedema: a comparison of measurements obtained via water displacement with geometrically determined volume. *Phys Ther.* 2002 Dec;82(12):1201-12.
  74. Schou AJ, Thomsen K, Plommgaard AM et al. Methodological aspects of high-frequency ultrasound of skin in children. *Skin Research and Technology* 2004; 10:200-6.
  75. Schünemann H, Willich N. Lymphedema after breast carcinoma. A study of 5868 cases. *Dtsch Med Wochenschr.* 1997 Apr 25;122(17):536-41.
  76. Seifart U, Albert US, Heim ME et al und die Mitglieder des Qualitätszirkels Brustzentrum Regio "Lymphödem bei Mammakarzinom - Konsensus zur Sektoren übergreifenden Diagnostik und Therapie des postoperativen Lymphödems bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom" *Die Rehabilitation*; 2007 Dec 46(6) 340-8.
  77. Shaw C, Mortimer P, Judd PA. A randomized controlled trial of weight reduction as a treatment for breast cancer-related lymphedema. *Cancer.* 2007 Oct 15;110(8):1868-74.
  78. Stanton AW, Modi S, Mellor RH et al. Recent advances in breast cancer-related lymphedema of the arm: lymphatic pump failure and predisposing factors. *Lymphat Res Biol.* 2009;7(1):29-45.
  79. Stanton AWB, Badger C, Sitzia J. Non-invasive assessment of the lymphedematous limb. *Lymphology.* 2000; 33: 122-135.
  80. Statistisches Bundesamt. Pressemitteilung Nr.048 vom 03.02.2011 Jeder vierte Todesfall auf Krebsleiden zurückzuführen. [online]. [http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DIE/Presse/pm/2011/02/PD11\\_\\_048\\_\\_232,templateId=renderPrint.psml](http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DIE/Presse/pm/2011/02/PD11__048__232,templateId=renderPrint.psml) (Letzter Zugriff am 17.04.2011)
  81. Tan CY, Statham B, Marks R et al. Skin thickness measurement by pulsed ultrasound: its reproducibility, validation and variability. *Br J Dermatol* 1982; 196: 657-67.

82. Tengrup I, Tennvall-Nittby L, Christianssonson I et al. Arm morbidity after breast-conserving therapy for breast cancer patients. *Acta Oncol* 2000; 39(3):393-397.
83. Tewari N, Gill PG, Bochner MA et al. Comparison of volume displacement versus circumferential arm measurements for lymphoedema: implications for the SNAC trial. *ANZ J Surg.* 2008 Oct;78(10):889-93.
84. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. Consensus document of the International Society of Lymphology Executive Committee. *Lymphology* 2003 Jun; 36(2):84-91.
85. Tobin MB, Lacey HJ, Meyer L et al. The psychological morbidity of breast cancer related arm swelling. *Cancer* 1993; 72: 3248-52.
86. van der Veen P, Vermeiren K, von Kemp K et al. A key to understanding postoperative lymphoedema: a study on the evolution and consistency of oedema of the arm using ultrasound imaging. *Breast* 2001; 10: 225-30.
87. Brauer WJ, Herpertz U, Schuchhardt C et al. Therapierichtlinie Lymphödem, Diagnose und Therapie. *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin* 2003 Thieme Verlages, Stuttgart New York.
88. Werner RS, McCormick B, Petrek J et al. Arm edema in conservatively managed breast cancer: obesity is a major predictive factor. *Radiology* 1991;180(1): 177-184.
89. Werner T, Reißhauer A. AWMF online – Leitlinie: Behandlung des Lymphödems, Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation. <http://www.leitlinien.de> 1998. 1-7. AWMF Leitlinien-Register-Nr. 058/001.
90. Whiting P, Rutjes A, Reitsma J et al. The development of QUADAS; a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy include in systematic reviews. *BMC Health Serv Res* 2003; 3:1-13.
91. Whiting P, Westwood M, Rutjes A et al. Evaluation of QUADAS, a tool for the quality assessment of diagnosis accuracy studies. *BMC Health Serv Res* 2006; 6.
92. Williams AF, Vadgama A, Franks PJ et al. A randomised controlled crossover study of manual lymphatic drainage therapy in women with breast cancer-related lymphoedema 2002, *Eur J Cancer Care* 11: 254-261.

## 8. Anhang

### 8.1. Pfeildiagramm zum Studienablauf und Datenmanagement



## 8.2. Schriftliche Einverständniserklärung

### Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie

Entwicklung eines ultrasonographisch-gestützten Screeningmoduls zur Erfassung des Lymphödems bei Patientinnen mit Mammakarzinom

Ich bin durch den (die) Arzt (Ärztin),

Herrn (Frau) Dr. med.: \_\_\_\_\_ am \_\_\_\_\_

über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie zur Diagnostik des Lymphödems aufgeklärt und eingehend über die damit verbundenen Untersuchungen, die Art der Durchführung sowie den Zeitaufwand informiert worden. Ich habe alle Punkte der Patientinneninformation gelesen und verstanden. Alle mich interessierenden Fragen hat meine Ärztin/Arzt in für mich verständlicher Weise beantwortet. Über den Studienverlauf bin ich informiert worden. Ein Exemplar der Patientinneninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Mir wurde genügend Zeit für die Entscheidung über die Teilnahme an der Studie eingeräumt.

Ich erkläre mein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Meine Teilnahme ist freiwillig und kann jederzeit von mir ohne Angaben von Gründen widerrufen werden, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Name der Patientin: \_\_\_\_\_

Studiennummer der Patientin: \_\_\_\_\_

.....

Geburtsdatum: .....

.....  
Unterschrift der Patientin

.....  
Datum der Unterschrift

Ich bestätige, dass ich oben genannte Patientin, die ihr Einverständnis für die Teilnahme gegeben hat, bezüglich Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie aufgeklärt habe.

.....  
Unterschrift des aufklärenden Arztes

.....  
Datum der Unterschrift

## Einwilligung zum Datenschutz

### Entwicklung eines ultrasonographisch-gestützten Screeningmoduls zur Erfassung des Lymphödems bei Patientinnen mit Mammakarzinom

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an dem Forschungsvorhaben folgende freiwillige Einwilligung voraus, d.h., ohne die nachfolgende Einwilligung können Sie nicht an dem Forschungsvorhaben teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Mitarbeiter der Rehabilitationsklinik im Rahmen des Forschungsvorhabens erhobene Daten über meine Gesundheit, zur Diagnose, Medikation, Behandlungsergebnisse – auch soweit diese von der Krankenkasse oder dem Rentenversicherungsträger oder anderen Sozialleistungsträger zur Verfügung gestellt wurden - aus der Krankenblattakte entnommen, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten nur voll pseudonymisiert (verschlüsselt), d.h., ohne Angabe meines Namens, Geburtsdatums und Adresse weitergegeben werden:
  - a) zur elektronischen Dateneingabe und Speicherung an:  
Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH  
Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie  
Brustzentrum Regio  
PD Dr. U.-S. Albert  
Pilgrimstein 3, 35037 Marburg
  - b) zur wissenschaftlichen Auswertung an:  
Philipps-Universität Marburg  
Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie  
PD Dr. H.-H. Müller  
Bunsenstr. 3, 35037 Marburg
- 2) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Fachleute der zuständigen inländischen und ausländischen Überwachungsbehörde oder der zuständigen Bundesoberbehörde in meine beim Prüferarzt in der Rehabilitationsklinik vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüferarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

- 3) Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an dem Forschungsvorhaben beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, werden die erhobenen Daten gelöscht und die Aufzeichnungen (z.B. Fragebögen) vernichtet.
- 4) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Forschung bestimmen. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht.
- 5) Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für den in Nr. 2 genannten Zweck noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

Name der Patientin:

Studiennummer der Patientin: .....

.....

Unterschrift der Patientin

Datum der Unterschrift



### 8.3. Dokumentationsbögen

**Rehabilitationsklinik Bellevue**  
Klinik für Innere Medizin, Onkologie und Orthopädie



**Chefarzt:**  
**Dr. med. Ulf Seifart**  
Facharzt für Innere Medizin  
Hämatologie und internistische Onkologie

Brüder Grimm-Str. 20  
63628 Bad Soden-Salmünster  
Telefon (06056) 720  
Telefax (06056) 72150  
www.harm-kliniken.de  
dr.seifart@harm-kliniken.de  
IK 200611350

#### ANAMNESE DOKUMENTATION

UNTERSUCHER: \_\_\_\_\_

PATIENTEN-ID-NUMMER: \_\_\_\_\_ DATUM: \_\_\_\_\_

Aktuelle Angaben zur Patientin: Alter: \_\_\_\_\_ Jahre, Größe: \_\_\_\_\_ cm, Gewicht: \_\_\_\_\_ kg

Händigkeit: Rechts, Links

#### ERSTDIAGNOSE MAMMAKARZINOM / OPERATION / BESTRAHLUNG:

<u>Rechts</u>	<u>Links</u>
Datum der Erstdiagnose: _____ (Mindestangabe: Monat und Jahr)	Datum der Erstdiagnose: _____ (Mindestangabe: Monat und Jahr)
pT _____ N _____ M _____	pT _____ N _____ M _____
Sentinel-Lymphknotenbiopsie	Sentinel-Lymphknotenbiopsie
Axilladisektion	Axilladisektion
Brusterhaltende Operation	Brusterhaltende Operation
Mastektomie ohne Rekonstruktion	Mastektomie ohne Rekonstruktion
Rekonstruktion mit Eigengewebe bei Mastektomie	Rekonstruktion mit Eigengewebe bei Mastektomie
Rekonstruktion mit Fremdmaterial (Silikonprothese) bei Mastektomie	Rekonstruktion mit Fremdmaterial (Silikonprothese) bei Mastektomie
Bestrahlung	Bestrahlung

Bei Metastasierung: Datum der Diagnose: \_\_\_\_\_ (Mindestangabe: Monat und Jahr)  
Knochen Lunge Leber Gehirn Sonstiges \_\_\_\_\_

Abgeschlossene und/oder laufende systemische Behandlung:

**Chemotherapie:** nein ja  
**Anti-Hormontherapie (Tamoxifen/Aromatasehemmer):** nein ja  
**Antikörpertherapie (Trastuzumab/Herzeptin®):** nein ja  
**Bisphosphonate:** nein ja

Komplikationen	Aktuell	Zurückliegend
Erysipel	Nein Ja	Nein Ja, wann zuletzt: Monat Jahr
Lymphocutane Fistel:	Nein Ja	Nein Ja, wann zuletzt: Monat Jahr



**Chefarzt:**  
**Dr. med. Ulf Seifart**  
Facharzt für Innere Medizin  
Hämatologie und Internistische Onkologie

Brüder Grimm-Str. 20  
63628 Bad Soden-Salmünster  
Telefon (06056) 720  
Telefax (06056) 72150  
www.hamm-kliniken.de  
dr.seifart@hamm-kliniken.de  
IK 260611350

**KLINISCHE DOKUMENTATION (Eingangsuntersuchung):**

UNTERSUCHER: \_\_\_\_\_

PATIENTEN-ID-NUMMER: \_\_\_\_\_ DATUM: \_\_\_\_\_

Schmerzintensität der oberen Extremität (Visuelle-Analog-Skala, Zahl von 0-10): \_\_\_\_\_

Spannungsgefühl:      Nicht vorhanden      Vorhanden  
Schweregefühl:      Nicht vorhanden      Vorhanden

Schürzengriff möglich:    Ja    Nein,      Nackengriff möglich:    Ja    Nein

Umfangmessung Arm:	Rechts:	Links:
7 cm proximal Olecranon	_____ cm	_____ cm
7 cm distal Olecranon	_____ cm	_____ cm

Lymphödem	Rechte Körperseite	Linke Körperseite
Arm	_____	_____
Hand	_____	_____
Brust/Thoraxwand	_____	_____
Rumpf/Rücken	_____	_____

**BEURTEILUNG:**

Stadium des Lymphödems	Rechts	Links
I	_____	_____
II	_____	_____
III	_____	_____

Teilnahme am:	Nicht eingeschränkt	Eingeschränkt	Nicht teilnahmefähig
gesellschaftlichen Leben:	_____	_____	_____
Arbeits-(Erwerbs-) Leben:	_____	_____	_____

**KLINISCHE DOKUMENTATION (Abschlussuntersuchung):**

UNTERSUCHER: \_\_\_\_\_

PATIENTEN-ID-NUMMER: \_\_\_\_\_ DATUM: \_\_\_\_\_

Schmerzintensität der oberen Extremität (Visuelle-Analog-Skala, Zahl von 0-10): \_\_\_\_\_

Spannungsgefühl:      Nicht vorhanden      Vorhanden  
Schweregefühl:      Nicht vorhanden      Vorhanden

Schürzengriff möglich:    Ja    Nein,      Nackengriff möglich:    Ja    Nein

Umfangmessung Arm:	Rechts:	Links:
7 cm proximal Olecranon	cm	cm
7 cm distal Olecranon	cm	cm

Lymphödem	Rechte Körperseite	Linke Körperseite
Arm		
Hand		
Brust/Thoraxwand		
Rumpf/Rücken		

**BEURTEILUNG:**

Stadium des Lymphödems	Rechts	Links
I		
II		
III		

Rehabilitationsmaßnahme (KTL)	
MLD	
Bandagierung	
Strumpfversorgung	
Physiotherapie Einzel	
Physiotherapie Gruppe	
andere	
Bitte listen welche (relevant für Lymphödembehandlung):	



**Chefarzt:**  
**Dr. med. Ulf Seifart**  
Facharzt für Innere Medizin  
Hämatologie und internistische Onkologie

Brüder Grimm-Str. 20  
63628 Bad Soden-Salmünster  
Telefon (06056) 720  
Telefax (06056) 72150  
www.hamm-kliniken.de  
dr.seifart@hamm-kliniken.de  
IK 200611350

**ULTRASONOGRAPHISCHE DOKUMENTATION (Eingangsuntersuchung):**  
(Linearschallkopf, 10 MHz, Schallkopflänge: 5 cm)

UNTERSUCHER: \_\_\_\_\_

PATIENTEN-ID-NUMMER: \_\_\_\_\_ DATUM: \_\_\_\_\_

**MESSERGEBNISSE:**

	Rechter Unterarm:	Linker Unterarm:
Haut (Cutis)	1. _____ mm, 2. _____ mm	1. _____ mm, 2. _____ mm
Unterhaut (Subcutis)	1. _____ mm, 2. _____ mm	1. _____ mm, 2. _____ mm

**BILDDOKUMENTATION:**



**Chefarzt:**  
**Dr. med. Ulf Seifart**  
Facharzt für Innere Medizin  
Hämatologie und internistische Onkologie

Brüder Grimm-Str. 20  
63628 Bad Soden-Salmünster  
Telefon (06056) 720  
Telefax (06056) 72150  
www.hamm-kliniken.de  
dr.seifart@hamm-kliniken.de  
IK 200611350

**ULTRASONOGRAPHISCHE DOKUMENTATION (Abschlussuntersuchung):**  
(Linearschallkopf, 10 MHz, Schallkopflänge: 5 cm)

UNTERSUCHER: \_\_\_\_\_

PATIENTEN-ID-NUMMER: \_\_\_\_\_ DATUM: \_\_\_\_\_

**MESSERGEBNISSE:**

	Rechter Unterarm:	Linker Unterarm:
Haut (Cutis)	1. _____ mm, 2. _____ mm	1. _____ mm, 2. _____ mm
Unterhaut (Subcutis)	1. _____ mm, 2. _____ mm	1. _____ mm, 2. _____ mm

**BILDDOKUMENTATION:**

## 8.4. EORTC-QLQ-C30+BR23 Fragebogen

**Rehabilitationsklinik Bellevue**  
Klinik für Innere Medizin, Onkologie und Orthopädie  
Chefarzt: Dr. med. U. Seifert  
Brüder Grimm Straße 20  
63628 Bad Soden-Salmünster  
Tel: 06056-72 0, Fax: 06056-72150



Pat.-ID Nummer: \_\_\_\_\_

Eingangsfragebogen Seite 1-3

Liebe Patientin,  
wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen.  
Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die  
am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten.

heutiges Datum \_\_\_\_\_

	Nein	Ja
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?).....	1	2
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen? .....	1	2
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen? .....	1	2
4. Müssen Sie den größten Teil des Tages im Bett oder in einem Sessel verbringen? .....	1	2
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder beim Benutzen der Toilette?.....	1	2

Während der letzten Woche:

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?.....	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?.....	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig? .....	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen? .....	1	2	3	4
10. Mußten Sie sich ausruhen? .....	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?.....	1	2	3	4
12. Fühlen Sie sich schwach? .....	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel? .....	1	2	3	4
14. War Ihnen übel? .....	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen? .....	1	2	3	4

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
16. Hatten Sie Verstopfung? .....	1	2	3	4
17. Hatten Sie Durchfall? .....	1	2	3	4
18. Waren Sie müde? .....	1	2	3	4
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen im alltäglichen Leben beeinträchtigt? .....	1	2	3	4
20. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitungslesen oder das Fernsehen? .....	1	2	3	4
21. Fühlten Sie sich angespannt? .....	1	2	3	4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht? .....	1	2	3	4
23. Waren Sie reizbar? .....	1	2	3	4
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen? .....	1	2	3	4
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern? .....	1	2	3	4
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Familienleben</u> beeinträchtigt? .....	1	2	3	4
27. Hat Ihr Gesundheitszustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein bzw. Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit <u>anderen Menschen</u> beeinträchtigt? .....	1	2	3	4
28. Hat Ihr Gesundheitszustand oder Ihre medizinische Betreuung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht? .....	1	2	3	4

\_\_\_\_\_

Während der letzten Woche:

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
31. Hatten Sie einen trockenen Mund?.....	1	2	3	4
32. War ihr Geschmacksempfinden beim Essen oder Trinken verändert? .....	1	2	3	4
33. Schmerzten Ihre Augen, waren diese gereizt oder trünten sie? .....	1	2	3	4
34. Haben Sie Haarausfall? .....	1	2	3	4
35. Nur bei Haarausfall ausfüllen: Hat Sie der Haarausfall belastet? .....	1	2	3	4
36. Fühlten Sie sich krank oder unwohl? .....	1	2	3	4
37. Hatten Sie Hitzewallungen/Schweißausbrüche? .....	1	2	3	4
38. Hatten Sie Kopfschmerzen? .....	1	2	3	4
39. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung körperlich weniger anziehend? .....	1	2	3	4
40. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung weniger weiblich? .....	1	2	3	4
41. Fanden Sie es schwierig, sich nackt anzusehen? .....	1	2	3	4
42. Waren Sie mit Ihrem Körper unzufrieden? .....	1	2	3	4
43. Waren Sie wegen Ihres künftigen Gesundheits- zustandes besorgt? .....	1	2	3	4
44. Hatten Sie Schmerzen in Arm oder Schulter? (Im Bereich der betroffenen Seite) .....	1	2	3	4
45. War Ihr Arm oder Ihre Hand geschwollen? (Im Bereich der betroffenen Seite) .....	1	2	3	4
46. War das Heben oder Seitwärtsbewegen des Armes der betroffenen Seite erschwert? .....	1	2	3	4
47. Hatten Sie im Bereich der betroffenen Brust Schmerzen? .....	1	2	3	4
48. War der Bereich Ihrer betroffenen Brust angeschwollen? .....	1	2	3	4
49. War der Bereich der betroffenen Brust überempfindlich? .....	1	2	3	4
50. Hatten Sie Hautprobleme im Bereich der betroffenen Brust (z.B. juckende, trockene oder schuppige Haut)? .....	1	2	3	4
51. Hatten Sie das Gefühl, bei der Auswahl der Art der Operation (brusterhaltend, vollständige Entfernung der Brust, Wiederaufbau) ein Mitspracherecht zu haben? .....	1	2	3	4
52. Sind Sie mit dem kosmetischen Ergebnis der operativen Behandlung zufrieden? .....	1	2	3	4
53. Hatten Sie das Gefühl, bei der Auswahl der weiteren Behandlung (Medikamententherapie, Strahlentherapie) ein Mitspracherecht zu haben? .....	1	2	3	4

.....Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

## 8.5. Abbildungen der Ultraschalluntersuchung



**Abbildung 12:** Identifizierung des Messortes für die ultrasonographische Messung der Hautschichtdicke



**Abbildung 13:** Ausrichtung des Ultraschallkopfes für die Messung der Hautschichtdicke



## 8.6. Tabelle zur Literaturübersicht der Ultraschallmessung

Ultraschallart/ andere Verfahren	Autoren, Jahr, Literatur	Titel	Probanden/ Patienten	Haut	Unterhaut	Messort	Bemerkung	LOE*
20 MHz und 7 MHz/ Referenztest Perometer	Mellor R, Bush N, Stanton A, et al., Breast J 2004; 10: 496-503	Dual-frequency ultrasound examination of skin and subcutis thickness in breast cancer related lymphedema	10 Patientinnen, einseitig Brustkrebs, 48-75 Jahre, 59± 9 Jahre mit BCRL	Hautdicke im Schnitt 1,97 ± 1,00 mm 20 MHz Gesunde Seite: 1,12 ± 0,14mm	Unterhautdicke im Schnitt 10,32 ± 5,63mm 7 MHz gesunde Seite: 5,58 ± 2,04mm am dünnsten dorsal, am dicksten ventral und lateral, unterschiedliche Dicke durch unregelmäßige Fettverteilung am Arm	Unterarm: 15,8 ± 1,6cm proximal vom Proc. Styloideus ulnaris (zwischen 13,8 und 19,0 cm) ventral, dorsal, lateral und medial, Kopf quer	Haut rundherum gleichmäßig verdickt, Subcutis besonders dorsal an Dicke zugenommen, kontralateralen Arm als Kontrolle nehmen, durchschnittlich 75% Zunahme in Hautdicke verglichen mit anderer Seite, nicht nur Flüssigkeit, auch Fibrose oder Fett	4
Niederfrequenter Ultraschall/ Perimeter und Hautfalte 15cm proximal und 10cm distal des Olecranon gemessen	van der Veen P, Vermeiren K, von Kemp K et al., Breast 2001; 10: 225-30	A key to understanding postoperative lymphoedema: a study on the evolution and consistency of oedema of the arm using ultrasound imaging	22 Patientinnen mit Armlyphödem nach Mastektomie (Ödem, wenn Umfangdifferenz ≥2,5cm) und 9 gesunde Probanden als Kontrollgruppe	Gesunder Unterarm: 3,1mm, kranker Arm 3,5mm	Gesunder Unterarm 4,8mm kranker Arm: 7,3mm	10cm proximal und distal vom Olecranon, Schulter und „distal“ der Sina scapulae	Wahrscheinlich Überschätzung der Hautdicke bei der Markierung der Grenzen, durch niederfrequenten US, reduzierte Resolution (Mellor et al., 2004)	5
7,5 MHz / Umfangmessung: proximales Drittel des Unterarms und Handgelenk	Filippetti M, Santoro E, Graziano F, et al., Microsurgery 1994; 15: 604-10.	Modern therapeutic approaches to postmastectomy brachial lymphedema	192 Patientinnen mit einseitigem Armlyphödem nach Mastektomie		Dicke: keine konkreten Messergebnisse angegeben, nur ein Bild	10cm proximal und 10cm distal des Ellbogens quer und längs	Beide Arme gemessen, Fibrose zu sehen	5

20MHz	Williams AF, Vadgama A, Franks PJ et al., 2002, Eur J Cancer Care 11: 254-261	A randomised controlled crossover study of manual lymphatic drainage therapy in women with breast cancer-related lymphoedema	Crossover-Studie mit 31 Patientinnen mit Armlymphödem nach Mammacarcinom, Behandlung mit MLD	Kranker Arm: 2,37mm (ventral)		4 Stellen des Arms: 8cm distal der Ellbogenbeugefalte am inneren Unterarm, Deltoid, hintere Axilla, Flanke	Kontralaterale Seite wurde nicht gemessen	
3,5-5 und 10 MHz	Doldi SB, Lattuada E, Zappa MA et al., Lymphology 1992; 25:129-33.	Ultrasonography of extremity lymphedema	14 Patientinnen mit einseitigem Armlymphödem unklarer Genese	Normale Haut (Mittelwert: 1-2mm, bei Ödem Zunahme von 1-2mm (50-100% Zunahme der Hautdicke im Vergleich zur anderen Seite)	Durchschnittliche Zunahme der Unterhautdicke im Vergleich zum anderen Arm bei sekundärem Lymphödem 54%	10cm proximal und 10cm distal der Epicondylus, Ellenbogen in Extension und Hand geöffnet	50-100% Zunahme der Hautdicke im Vergleich zum anderen Arm, Muskulaturbereich gemessen: 75% der primären Lymphödeme war die Muskelschicht dicker, bei 25% dünner oder unverändert, bei sekundärem Lymphödem war Muskelmasse 50% dicker	4
Pulsierender US, A Mode	Tan CY, Statham B, Marks R, et al., Br J Dermatol 1982; 196: 657-67	Skin thickness measurement by pulsed ultrasound: its reproducibility, validation and variability	Intertester-Reliabilität: 20 Probanden (11 Frauen, 9 Männer), Durchschnittsalter 36,3 Jahre (von 20-60 Jahre), 2 Untersucher, 5x an beiden Armen gemessen	12 Gesunde: 0,84 ±0,13mm (ventral),  Bei Frauen 50: 0,73± 0,09mm Beugeseite 0,92 ±0,12mm Streckseite		Mitte des Unterarms, Beugeseite (ventral)	Haut am dicksten dorsal und lateral am Unterarm (Mellor et al., 2004)	5

Ultraschallart/ andere Verfahren	Autoren, Jahr, Literatur	Titel	Probanden/ Patienten	Haut	Unterhaut	Messort	Bemerkung	LOE*
20 MHz und 7 MHz/ Referenztest Perometer	Mellor R, Bush N, Stanton A, et al., Breast J 2004; 10: 496-503	Dual-frequency ultrasound examination of skin and subcutis thickness in breast cancer related lymphedema	10 Patientinnen, einseitig Brustkrebs, 48-75 Jahre, 59 ± 9 Jahre mit BCRL	Hautdicke im Schnitt 1,97 ± 1,00 mm 20 MHz Gesunde Seite: 1,12 ± 0,14mm	Unterhautdicke im Schnitt 10,32 ± 5,63mm 7 MHz gesunde Seite: 5,58 ± 2,04mm am dünnsten dorsal, am dicksten ventral und lateral, unterschiedliche Dicke durch unregelmäßige Fettverteilung am Arm	Unterarm: 15,8 ± 1,6cm proximal vom Proc. Styloideus ulnaris (zwischen 13,8 und 19,0 cm) ventral, dorsal, lateral und medial, Kopf quer	Haut rundherum gleichmäßig verdickt, Subcutis besonders dorsal an Dicke zugenommen, kontralateralen Arm als Kontrolle nehmen, durchschnittlich 75% Zunahme in Hautdicke verglichen mit anderer Seite, nicht nur Flüssigkeit, auch Fibrose oder Fett	4
Niederfrequenter Ultraschall/ Perimeter und Hautfalte 15cm proximal und 10cm distal des Olecranon gemessen	van der Veen P, Vermeiren K, von Kemp K et al., Breast 2001; 10: 225-30	A key to understanding postoperative lymphoedema: a study on the evolution and consistency of oedema of the arm using ultrasound imaging	22 Patientinnen mit Armlyphödem nach Mastektomie (Ödem, wenn Umfangdifferenz ≥ 2,5cm) und 9 gesunde Probanden als Kontrollgruppe	Gesunder Unterarm: 3,1mm, kranker Arm 3,5mm	Gesunder Unterarm 4,8mm kranker Arm: 7,3mm	10cm proximal und distal vom Olecranon, Schulter und „distal“ der Sina scapulae	Wahrscheinlich Überschätzung der Hautdicke bei der Markierung der Grenzen, durch niederfrequenten US, reduzierte Resolution (Mellor et al., 2004)	5
7,5 MHz / Umfangmessung: proximales Drittel des Unterarms und Handgelenk	Filippetti M, Santoro E, Graziano F, et al., Microsurgery 1994; 15: 604-10.	Modern therapeutic approaches to postmastectomy brachial lymphedema	192 Patientinnen mit einseitigem Armlyphödem nach Mastektomie		Dicke: keine konkreten Messergebnisse angegeben, nur ein Bild	10cm proximal und 10cm distal des Ellbogens quer und längs	Beide Arme gemessen, Fibrose zu sehen	5

Pulsierender US, 15 MHz / Hautfaltenmessung, BMI, Knochendichte	Kann P, Zawalski R, Piepkorn B, et al., J. Exp. Clin Endocrinol 1995; 103: 113-8	Validation of a mechanical method for measuring skin thickness: relation to age, body mass index, skin thickness determined by ultrasound, and bone mineral density.	15 Patienten mit Unterfunktion der Hypophyse und 15 gesunde Probanden (17 Frauen, 13 Männer)	Aus einer Abbildung entnommen: gesunde Probanden: 0,9-1,3mm Patienten: 0,7-1,3mm		Volare Seite des Unterarms	Starke Korrelation zwischen der Hautfaltenmessung und der Ultraschallmessung bei den gesunden Probanden ( $r=0,84$ , $p<0,001$ ), nicht bei den Patienten ( $r=0,14$ )	4
B-Mode; 20 MHz	Schou AJ, Thomsen K, Plomgaard AM et al., Skin Research and Technology 2004; 10:200-6	Methodological aspects of high-frequency ultrasound of skin in children	10 gesunde präpubertäre Kinder			Volare Unterarm, Oberschenkel, Bauch (Intertesterreliabilität). Volare Unterarm, Triceps, Bauch, Subscapulaär, Oberschenkel, Wade, Kinn, Po	Körperliche Übungen verursachen signifikanten Anstieg der Haut- und Unterhautdicke des Oberschenkels	5

Tabelle 11: Literaturübersicht: Ultraschallmessung der oberen Extremitäten

\*LOE= Level of Evidenz nach Oxford 2001<sup>63</sup>

## 8.7. Bewertung der Studien nach QUADAS

Nr. Bewertungskriterien	Fragestellung	Doldi et al. (1992)	Van der Veen et al. (2001)	Mellor et al (2004)
1 (Variabilität)	War das Patientengut repräsentativ?	nein	ja	ja
2 (Variabilität)	Gibt es eine klare Beschreibung der Einschlusskriterien?	nein	ja	ja
3 (Bias)	Ist die Standardmethode als Referenz (Referenztest) geeignet um die Zielvariabel korrekt zu klassifizieren?	nein	ja	ja
4 (Bias)	Ist der Zeitraum zwischen Referenztest und Indexmethode kurz genug, um sicher zu sein, dass die Zielvariabel sich zwischenzeitlich nicht verändert hat?	unklar	unklar	unklar
5 (Bias)	Wurden alle Teilnehmer mit allen Verfahren untersucht oder wurde nur eine zufällig ausgewählte Teilgruppe mit dem Referenztest untersucht?	ja	ja	ja
6 (Bias)	Wurden alle Patienten mit dem gleichen Referenztest untersucht, unabhängig von dem Ergebnis des Indextestes?	ja	ja	ja
7 (Bias)	Wurde der Indextest unabhängig vom Referenztest durchgeführt?, z.B. war nicht Teil des Referenztests?	ja	ja	ja
8 (Reporting)	Wurde die Ausführung des Indextests ausreichend detailliert beschrieben, um eine Nachahmung des Tests zu ermöglichen?	unklar	unklar	ja
9 (Reporting)	Wurde die Ausführung des Referenztests ausreichend detailliert beschrieben, um eine Nachahmung des Tests zu ermöglichen?	nein	unklar	unklar
10 (Bias)	Wurden die Ergebnisse des Indextests ohne Kenntnisse der Resultate des Referenztests interpretiert?	unklar	unklar	unklar
11 (Bias)	Wurden die Ergebnisse des Referenztests ohne Kenntnisse der Resultate des Indextests interpretiert?	unklar	unklar	unklar
12 (Bias)	Waren die gleichen klinischen Daten verfügbar, als die Testergebnisse ausgewertet wurden, als wenn der Test in der Praxis durchgeführt worden wäre?	unklar	unklar	unklar
13 (Reporting)	Wurde über zwischenzeitliche Testergebnisse berichtet?	nein	nein	nein
14 (Bias)	Wurden Ausfälle von Probanden erklärt?	nein	nein	nein
	<b>Zusammenfassung der Qualitätsbewertung</b>	<b>3x ja 5x unklar 6x nein</b>	<b>6x ja 6x unklar 2x nein</b>	<b>7x ja 5x unklar 2x nein</b>

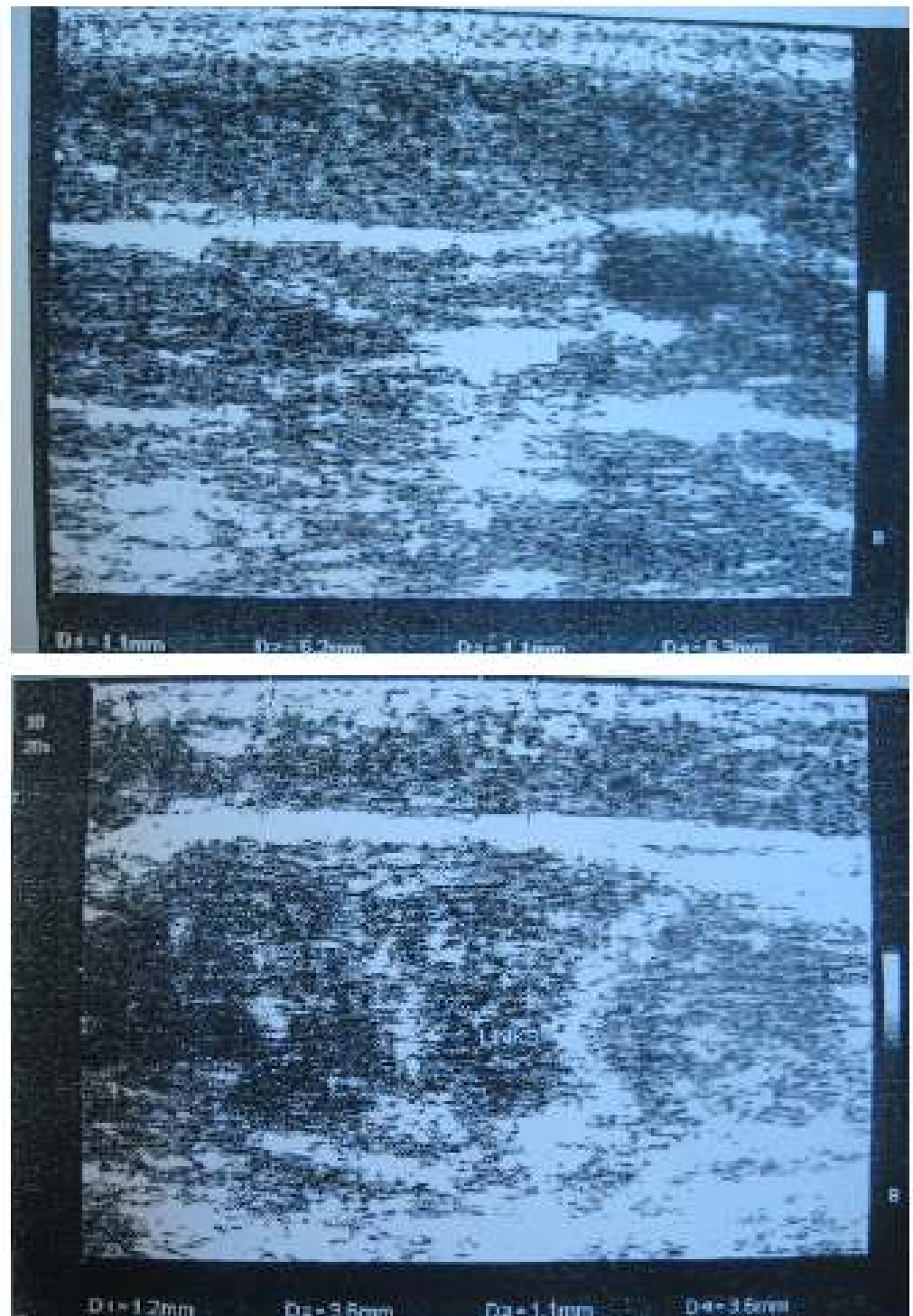
## 8.8. Tabelle zur Literaturübersicht der Umfangmessung

Autoren, Literatur	Jahr	Titel	Umfang, Ort	Interpretation/Bemerkung
Harris SR, Hugi MR, Olivetto IA et al., CMAJ 164(2): 191-199	2001	Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 11. Lymphedema	MCP's, Handgelenk 15cm prox. Epicondylus lat. 10cm distal	>2cm an einer der 4 Stellen → Ödem, therapiebedarf, Prä- u. postoperativ messen,
Norman SA, Erikson HA et al., Phy Ther; 81 (6): 1192-1205	2001	Development and Validation of a Telephone Questionnaire to Characterize Lymphedema in Women Treated for Breast Cancer	Palmare Falte, Handgelenk, 10,2 und 15,2cm prox. Capitulum, 10,2 und 15,2cm prox. Olecranon (Mittelpunkt)	≤2cm mildes Ödem >2cm und <5cm mäßiges Ödem >5cm starkes Ödem
Kiel KD, Rademacker AW, Radiology 198:279-283	1996	Early-stage breast cancer: arm edema after wide excision and breast irradiation	15cm prox. – Olecranon- 10cm distal	Grad1: >1(nicht dominanter Arm) oder 1,5cm (dominanter Arm) Grad2: ≥2cm Grad3: Therapie notwendig Grad4: Armfunktion reduz.
Keramopoulos A, Tsionou C, Minaretzis D et al., Oncology 50:445-449	1993	Arm morbidity following treatment of breast cancer with total axillary dissection: a multivariate approach	15cm prox. – Epicondylus lat. - 10cm distal	
Bertelli G, Venturini M, Fomo G et al., Ann Onco; 2 (8): 575-578	1991	Conservative treatment of postmastectomy lymphedema: a controlled, randomised trial	Prox. und distales 1/3 vom Oberarm, prox. und distales 1/3 Unterarm, Hand, Handgelenk, Ellbogen	Differenz von 7 Messpunkten addieren ≥10cm klinisch signifikantes Lymphödem
Werner RS, McCormick B, Petrek J et al., Radiology 180: 177-184	1991	Arm edema in conservatively managed breast cancer: obesity is a major predictive factor	13cm prox. Olecranon 10cm distal	≥2,5cm klinisch signifikant 2,5-3,9cm mildes Lymphödem ≥4cm starkes Lymphödem
Paci E, Cariddi A, Barchelli A et al., Tumori 82: 321-324	1996	Long-term sequelae of breast cancer surgery	6Punkte: Achselhöhle, 11cm prox und distal des Ellbogens, Ellbogen, Handgelenk, Hand mit Daumen	Σ der Differenz (mit anderem Arm), <4cm leichtes Ö 4-8cm mäßiges Ö >8cm starkes Ö
Petrek JA, Senie RT, Peters M, Rosen PP. Cancer 2001; 92: 1368-77	2001	Lymphoedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis	5,08 und 15,24cm prox– Olecranon oder Epicondylus lat - 10,16cm distal	<1,27cm + berichtete Armschwellung oder Schweregefühl mildes Ödem 1,27-5,08cm mäßiges Ödem ≥ 5,08cm starkes Ödem



Lin PP, Allison DC, Wainstock J et al., Clin Oncol 11: 1538-1544	1993	Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients		≥ 2cm → leicht ≥ 3cm ≥ 4cm
Albert U, Seifert U, Heim M GeFra; 65: 955-965	2005	Lymphödem bei Mammakarzinom : Regionale Konsensus-Empfehlungen zum postoperativen Management, Prävention, Therapie und Nachsorge		
Filipetti M, Santoro E, Graziano F, et al. Microsurgery 1994; 15: 604-10.	1994	Modern theModern therapeutic approaches to postmastectomy brachial lymphedemaraepuetic approaches to postmastectomy brachial lymphedema		
Gerber L, Lampert M, Wood C et al. Breast Cancer Res Treat 21: 139-145	1992	Comparison of pain , motion and edema after modified radical mastectomy vs. Local excision with axillary dissection and radiation	Ulnares Styloid, Olecranon 35cm proximal des ulnaren Styloids.	≥ 2cm
Bland KL, Perczyk R, Du W et al., American Journal of surgery 186 (5): 509-513	2003	Can a practicing surgeon detect early lymphedema reliably?	10cm proximal und distal des Olecranons	90 Patientinnen, 5% Anstieg an Umfang an einer der Stellen gemessen ergab eine Sensitivität von 91%, 10% an 1 Stelle → 49%, 10% an 2 Stellen → Sensitivität von 37%
Karges JR, Mark BE, Stikeleather SJ et al., Phys Ther 83: 134-145	2003	Concurrent Validity of Upper-Extremity Volume estimates: Comparison of Calculated Volume Derived From Girth Measurements and Water Displacement		Umfangmessungen alternativ zur Wasserverdrängungsmethode. Umfangmessungen einfach, effizient

### 8.9. Abbildungen der Ultraschallbildern





## 8.10. ROC-Kurven

### 8.10.1. BMI Body-Mass-Index

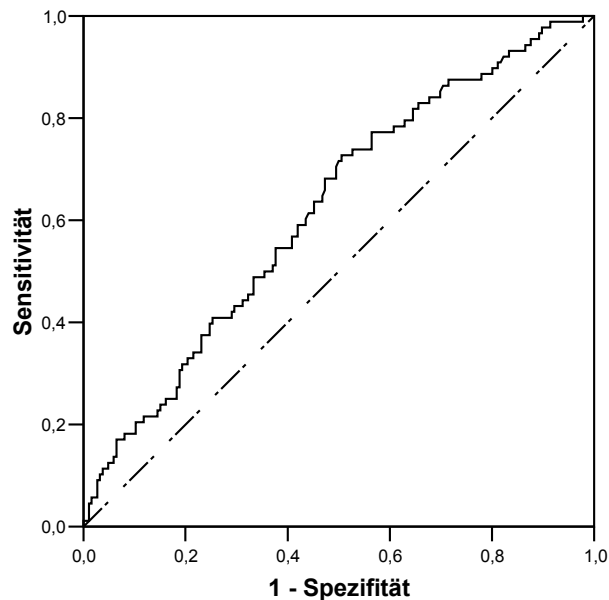
#### Verarbeitete Fälle

lymst01 Lymphoedem (j/n)	Gültige N (listenweise)
Positiv <sup>a</sup>	88
Negativ	186

Größere Werte der Variable(n) für das Testergebnis deuten stärker auf einen positiven Ist-Zustand hin.

a. Der positive Ist-Zustand ist 1 ja.

#### ROC-Kurve



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

#### Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: BMI Body-Mass-Index

Fläche	Standard- fehler(a)	Asymptotische Signifikanz(b)	Asymptotisches 95% Konfiden- intervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,621	,036	,001	,551	,690

Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: BMI Body-Mass-Index liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven Ist-Zustandsgruppe und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor. Die Statistiken sind möglicherweise verzerrt.

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

### 8.10.2. Subcutisdifferenz ipsi- minus kontralateral

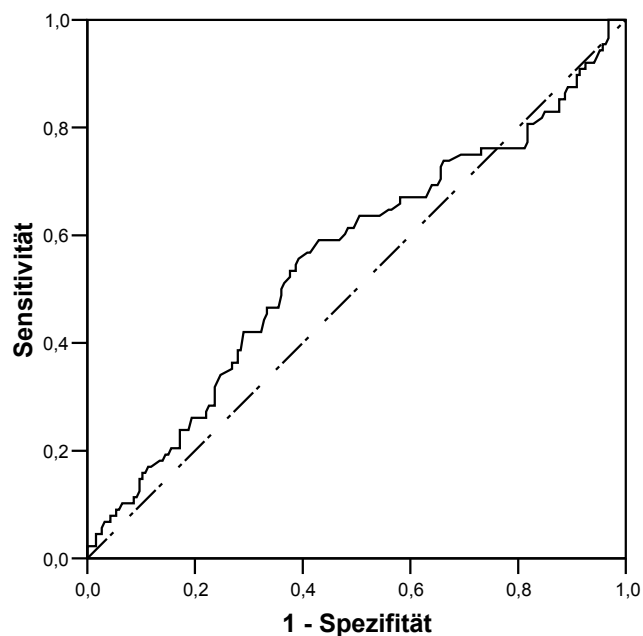
#### Verarbeitete Fälle

lymst01 Lymphoedem (j/n)	Gültige N (listenweise)
Positiv <sup>a</sup>	88
Negativ	186

Größere Werte der Variable(n) für das Testergebnis deuten stärker auf einen positiven Ist-Zustand hin.

a. Der positive Ist-Zustand ist 1 ja.

#### ROC-Kurve



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

#### Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: diffscut Differenz Unterhaut (ipsi-kontra)

Fläche	Standardfehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,556	,038	,135	,481	,631

Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: diffscut Differenz Unterhaut (ipsi-kontra) liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven Ist-Zustandsgruppe und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor. Die Statistiken sind möglicherweise verzerrt.

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

### 8.10.3. Cutisdifferenz ipsi- minus kontralateral

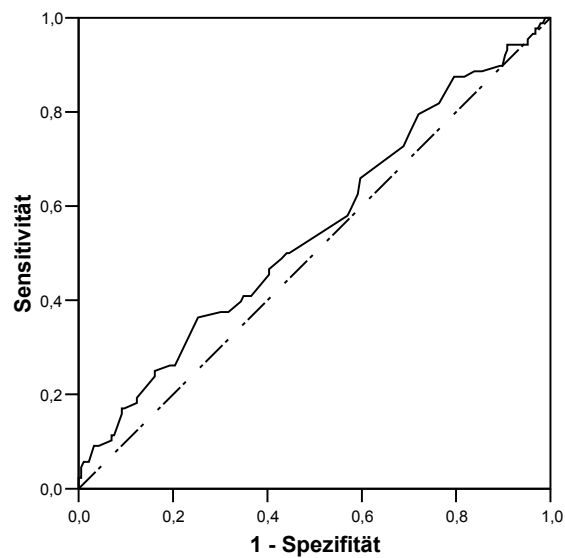
#### Verarbeitete Fälle

lymst01 Lymphoedem (j/n)	Gültige N (listenweise)
Positiv <sup>a</sup>	88
Negativ	186

Größere Werte der Variable(n) für das Testergebnis deuten stärker auf einen positiven Ist-Zustand hin.

a. Der positive Ist-Zustand ist 1 ja.

#### ROC-Kurve



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

#### Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: diffcut Differenz Haut (ipsi-kontra)

Fläche	Standardfehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,550	,038	,184	,476	,624

Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: diffcut Differenz Haut (ipsi-kontra) liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven Ist-Zustandsgruppe und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor. Die Statistiken sind möglicherweise verzerrt.

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

#### 8.10.4. Umfangsdifferenz Unterarm

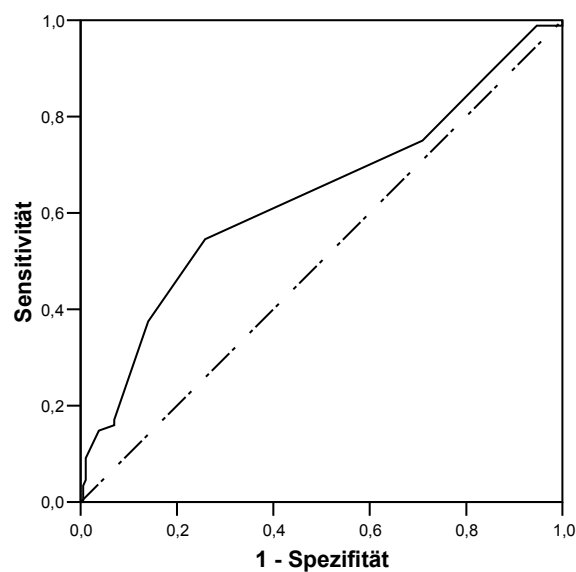
##### Verarbeitete Fälle

lymst01 Lymphoedem (j/n)	Gültige N (listenweise)
Positiv <sup>a</sup>	88
Negativ	186

Größere Werte der Variable(n) für das Testergebnis deuten stärker auf einen positiven Ist-Zustand hin.

a. Der positive Ist-Zustand ist 1 ja.

##### ROC-Kurve



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

##### Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: dumfdist Differenz Umfang UA (ipsi-kontra)

Fläche	Standardfehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,633	,038	,000	,558	,708

Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: dumfdist Differenz Umfang UA (ipsi-kontra) liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven Ist-Zustandsgruppe und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor. Die Statistiken sind möglicherweise verzerrt.

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

### 8.10.5. Umfangsdifferenz Oberarm

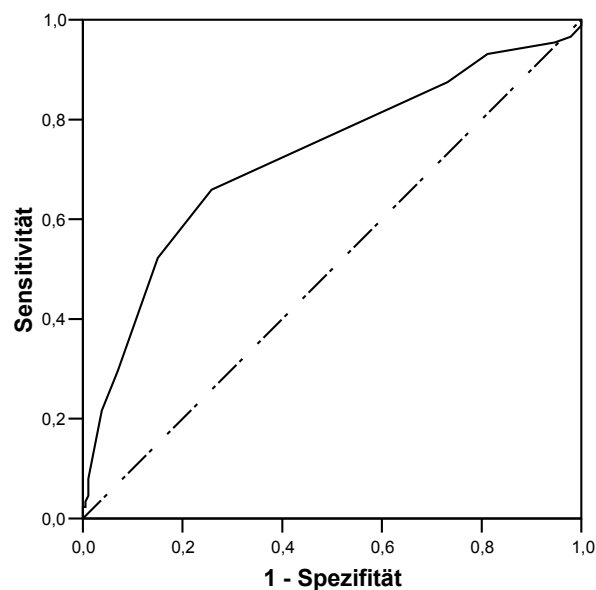
#### Verarbeitete Fälle

lymst01 Lymphoedem (j/n)	Gültige N (listenweise)
Positiv <sup>a</sup>	88
Negativ	186

Größere Werte der Variable(n) für das Testergebnis deuten stärker auf einen positiven Ist-Zustand hin.

a. Der positive Ist-Zustand ist 1 ja.

#### ROC-Kurve



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

#### Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: dumfprox Differenz Umfang OA (ipsi-kontra)

Fläche	Standardfehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,724	,035	,000	,655	,792

Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: dumfprox Differenz Umfang OA (ipsi-kontra) liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven Ist-Zustandsgruppe und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor. Die Statistiken sind möglicherweise verzerrt.

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

### 8.10.6. Mittelwert Subcutis ipsilateral

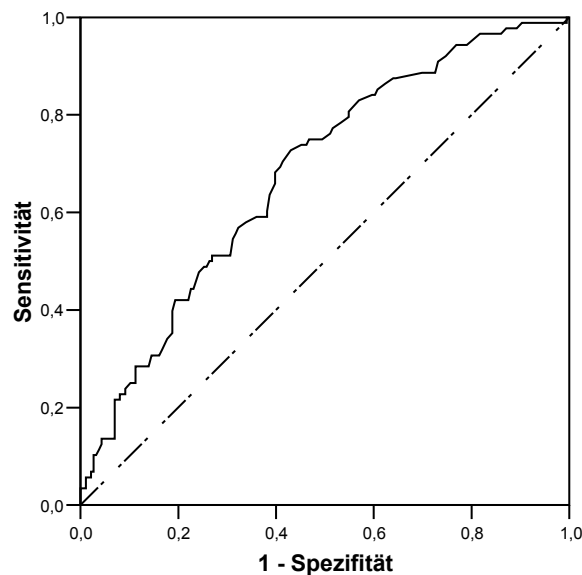
#### Verarbeitete Fälle

lymst01 Lymphoedem (j/n)	Gültige N (listenweise)
Positiv <sup>a</sup>	88
Negativ	186

Größere Werte der Variable(n) für das Testergebnis deuten stärker auf einen positiven Ist-Zustand hin.

a. Der positive Ist-Zustand ist 1 ja.

#### ROC-Kurve



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

#### Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: scutipsi Mittelwert Unterhaut ipsilateral

Fläche	Standardfehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,679	,034	,000	,613	,745

Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: scutipsi Mittelwert Unterhaut ipsilateral liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven Ist-Zustandsgruppe und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor. Die Statistiken sind möglicherweise verzerrt.

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

### 8.10.7. Mittelwert Subcutis kontralateral

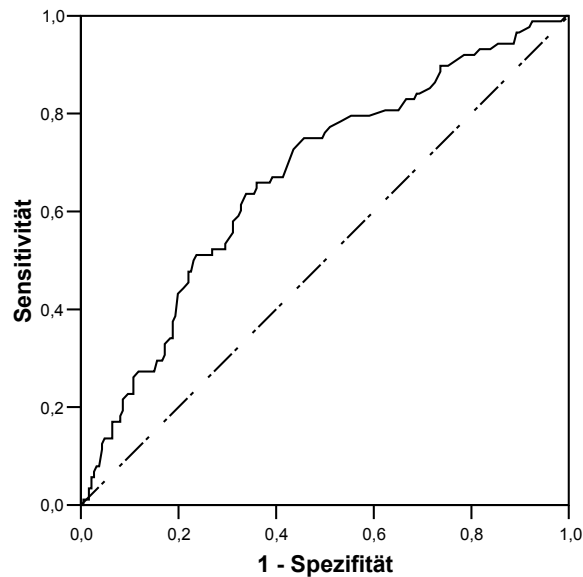
#### Verarbeitete Fälle

lymst01 Lymphoedem (j/n)	Gültige N (listenweise)
Positiv <sup>a</sup>	88
Negativ	186

Größere Werte der Variable(n) für das Testergebnis deuten stärker auf einen positiven Ist-Zustand hin.

a. Der positive Ist-Zustand ist 1 ja.

#### ROC-Kurve



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

#### Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: scutkont Mittelwert Unterhaut kontralateral

Fläche	Standardfehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,669	,035	,000	,600	,737

Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: scutkont Mittelwert Unterhaut kontralateral liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven Ist-Zustandsgruppe und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor. Die Statistiken sind möglicherweise verzerrt.

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

### 8.10.8. Arm-Score

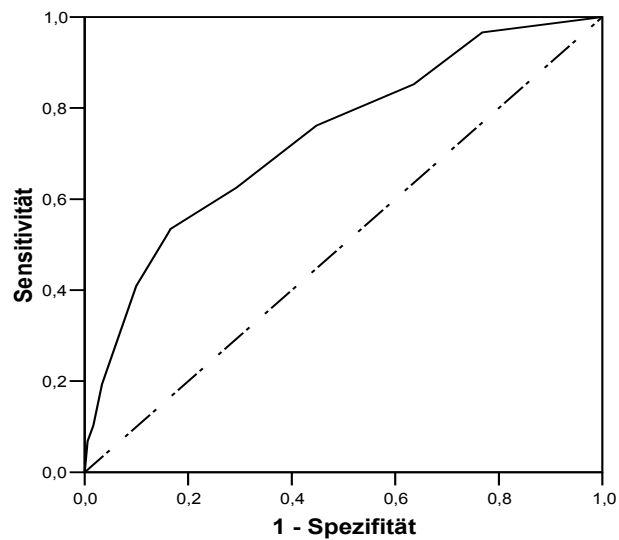
#### Verarbeitete Fälle

lymst01 Lymphoedem (j/n)	Gültige N (listenweise)
Positiv <sup>a</sup>	88
Negativ	181
Fehlend	5

Kleinere Werte der Variable(n) für das Testergebnis deuten stärker auf einen positiven Ist-Zustand hin.

a. Der positive Ist-Zustand ist 1 ja.

#### ROC-Kurve



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

#### Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: Arm Arm-Score

Fläche	Standardfehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,736	,033	,000	,672	,800

Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: Arm Arm-Score liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven Ist-Zustandsgruppe und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor. Die Statistiken sind möglicherweise verzerrt.

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5



### 8.10.9. Brust-Score

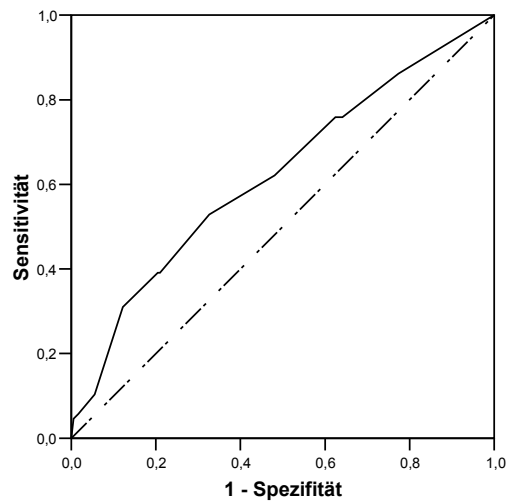
#### Verarbeitete Fälle

lymst01 Lymphoedem (j/n)	Gültige N (listenweise)
Positiv <sup>a</sup>	87
Negativ	181
Fehlend	6

Kleinere Werte der Variable(n) für das Testergebnis deuten stärker auf einen positiven Ist-Zustand hin.

a. Der positive Ist-Zustand ist 1 ja.

#### ROC-Kurve



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

#### Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: Brust Brust-Score

Fläche	Standardfehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,621	,037	,001	,548	,694

Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: Brust Brust-Score liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven Ist-Zustandsgruppe und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor. Die Statistiken sind möglicherweise verzerrt.

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

### **8.11. Lebenslauf**

Der Lebenslauf wurde aus der elektronische Version der Arbeit entfernt.



## **8.12. Ehrenwörtliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Diagnostische Wertigkeit von Untersuchungen zur Diagnostik des sekundären Armlymphödems bei Patientinnen mit Brustkrebs unter besonderer Berücksichtigung der ultrasonographischen Hautschichtendickemessung – Ergebnisse einer Multi-centerstudie.“ im Medizinischen Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Philipps-Universität Marburg, Direktor Herr Professor Dr. med. Uwe Wagner unter Leitung von Frau Professor Dr. med. Ute-Susann Albert ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Die Interimsanalyse der vorliegenden Arbeit wurde in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

- Senologie – Zeitschrift für Mammadiagnostik und – therapie: 2007, 4: 106
- Physikalische Medizin Rehabilitationsmedizin Kurortmedizin: 2010, 20: 158-163.

### **8.13. Verzeichnis der akademischen Lehrer**

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren:

Adamkiewicz, Albert, Aumüller, Basler, Baum, Behr, Berger, Bien, Boudriot, Cetin, Czubayko, Daubt, Donner-Banzhoff, Eilers, El-Sheik Feuge, Gerdes, Görg, Gress, Grundmann, Grzeschik, Hasilik, Herrmann-Lingen, Hilt, Höffken, Hoyer, Jungclas, Kalinowski, Kill, Klenk, Klose, Koolman, Krause, Krieg, Kroll, Krones, Kuhlmann, Lang, Lenz, Leonardt, Lill, Löffler, Lohoff, Lorenz, Löw, Maier, Maisch, Mandrek, Mittag, Moll, Mueller, Müller, Mutters, Neubauer, Oertel, Plant, Rausch, Remschmidt, Renz, del Rey, Richter, Röhm, Rothmund, Sahmland, Schäfer, Schmidt, Schneider, Schrader, Seitz, Steiniger, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Weiler, Wennemuth, Werner, Westermann, Wulf.

#### **8.14. Danksagung**

Mein großer Dank für die Hilfe und die ständige Ansprechbarkeit gilt Frau Prof. Dr. Ute-Susann Albert, die mir die Möglichkeit zur Arbeit in ihrer Arbeitsgruppe gegeben hat. Des Weiteren danke ich für die Ermöglichung der Promotion und für die klinische Ausbildung an der Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische Endokrinologie und Onkologie der Philipps Universität Marburg.

Die Studie wurde gefördert von KOMEN Deutschland e.V. Verein für die Heilung von Brustkrebs im Rahmen des Projektes: Früherkennung und Diagnostik des Lymphödems bei Frauen mit Brustkrebs. Ich danke folgenden Mitarbeitern der verschiedenen Kliniken für ihre Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchung: U.Seifert, M.Statt, J.Barth, HH.Müller, K.Derichsweiler, H.Minning, U. Kruszewski, C.Dammeyer, S.Langguth, A.Nokodian, A.Rost, K.Zamzow, S.Thommes.